

Aus dem
Veterinär-Pharmakologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. H. Graf)

**Über verschiedene Eigenschaften
des Schleimes aus Semen Lini
in Beziehung zur Grundlage seiner
pharmakologischen Wirkung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Paul Dübendorfer

Tierarzt
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Graf

ZÜRICH 1954

BUCHDRUCKEREI KOPP-TANNER SÖHNE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem
Veterinär-Pharmakologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. H. Graf)

**Über verschiedene Eigenschaften
des Schleimes aus Samen Lini
in Beziehung zur Grundlage seiner
pharmakologischen Wirkung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Paul Dübendorfer

Tierarzt
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Graf

ZÜRICH 1954

BUCHDRUCKEREI KOPP-TANNER SÖHNE



*Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet*

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung	5
II. Allgemeiner Teil	7
Uebersicht	7
Beschreibung der Droge	8
Chemie der Droge	9
Pharmakochemische Stellung	10
Geschichtlicher Ueberblick über die arzneiliche Anwendung	10
Herstellung der Schleime	13
Neuere Ergebnisse experimentell-pharmakologischer Arbeiten	14
III. Experimenteller Teil	16
a) Leinsamenprobe	16
b) Chemische Analyse	17
c) Zubereitungsart	17
d) Physikalisch-chemische Eigenschaften des Leinsamen- schleimes	17
e) Physikalische Untersuchungen	19
1. Versuche über die Wärmeabgabe und -aufnahme durch Leinsamenschleim	19
2. Pufferwirkung gegen Säuren	21
3. Diffusion und Dialyse	23
f) Biologische Testversuche zur Frage der Resorption von Wirkstoffen aus Leinsamenschleim	29
1. Versuche mit Leinsamenschleim	31
2. Versuche mit verschiedenen Nikotinkonzentrationen im Leinsamenschleim	32
IV. Zusammenfassung	39
Literaturverzeichnis	41

I. Einleitung

Voraussetzung für jede pharmakologische Wirkung ist die Durchlässigkeit der Grenzfläche des Körpers für eine charakteristische Mindestmenge Wirkstoff.

Deshalb ist in der Beziehung Wirkstoff : Körper : Wirkung entscheidend:

1. die für eine Diffusion geeignete Form;
2. die Zeit für die Diffusion der Mindestmenge;
3. die unveränderte Durchlässigkeit der Grenzfläche.

Somit lauten die Bedingungen, welche zur Wirkung führen:

1. wässrige, echte oder hochkolloide Lösung eines Feststoffes — molekulare Grundform des Stoffes als Flüssigkeit, Gas, Nebel, Dampf, im Organismus selbst durch chemische Einwirkungen erfolgter Aufschluss zur erforderlichen Endform;
2. die Einräumung der Diffusionszeit, da der Uebergang ein dynamischer Vorgang ist, der allgemein von der Zeit abhängt;
3. die Nichtbeeinflussung der chemischen Struktur der Grenzfläche: Verdichtungen durch Koagulation oder Fällung von Kristalloiden oder Quellung von Kolloiden verändern die Diffusionsräume in den Membranen.

Je nach dem Verhältnis dieser einzelnen Eigenschaften unter sich, findet sich für eine bestimmte Zeit eine jeweils — wie wir annehmen — charakteristische Situation zwischen Wirkstoff und erster Zellage des Körpers. Zudem ist nicht von der Hand zu weisen, dass der eigentlich zur Wirkung im Körperinnern gelangende Wirkstoff nur ein Teil desjenigen ist, welcher der Uebergangsfläche angeboten wurde.

Die erste Zellage bildet den Uebergang zur Zirkulation nach dem Körperinnern. Damit treten auch alle chemischen Stoffwechselbeziehungen zum Wirkstoff ein; sie schaffen die chemische Grundlage für die biologische Wirkung, welche erkannt werden kann, weil sie eine Aenderung des Zustandes gegen vorher bedeutet.

Das Ausscheidungsverhältnis hat zudem Einfluss auf die im Organismus zirkulierende Wirkstoffmenge.

Die Beziehungen zwischen den aufgenommenen Mengen, deren Form, und den Stoffwechseleinflüssen der Speicherung und Ausscheidung sind von Substanz und Situation für jeden Zeitpunkt verschieden. Für einen klinischen Fall kommt es darauf an, welcher Teil einer Wirkungskurve an einem Organ wissenschaftlich begründet ist.

Von den Voraussetzungen, welche für die Uebertrittsvorgänge von Festsubstanzen in den Organismus bestehen, steht also die der Uebertrittsfläche angebotene Form im Vordergrund.

Alt ist der Satz: *Corpora non agunt nisi soluta*. Dies bedeutet physikalisch-chemisch den Zustand der echten, d. h. kristalloiden Lösung. Die Erfahrung zeigt aber, dass auch hochkolloide Systeme sehr wirksam sein können, z. B. Metallsole. Damit bestehen für einen Feststoff nur graduelle Unterschiede in dessen Verteilung in einem Lösungsmittel, die zwischen Molekel und Aggregaten davon liegen.

Verschiedene Stoffe können nun in einem dem Organismus angebotenen System nebeneinander vorkommen, vorausgesetzt, dass sie in einem chemischen Verhältnis und unter Bedingungen stehen, welches keine Koagulationen oder Fällungen hervorruft.

Besonders wichtig in dieser Hinsicht sind jene Gruppen von organischen Kolloiden, welche die Zubereitungen der sog. quellbaren Drogen beherrschen, die allgemein und etwas zu unrecht als *i n d i f f e r e n t e* Arzneistoffe bezeichnet werden. An und für sich ist der Ausdruck «indifferente» Arzneistoffe nur insofern haltbar, als ihnen keine *e i g e n e* Wirkung zukommt. Dies könnte für einige Kolloidgruppen zutreffen, die sich in den galenischen Zubereitungen oder volksmedizinisch hergestellten finden, aber nicht für die Gesamtheit der Zubereitung. Zudem dürfte dies nur für eine eben hergestellte, aber nicht eine ältere Zubereitung angeführt werden dürfen.

Zu dieser Gruppe werden gezählt:

Agar-Agar — Amylum Tritici — Avena sativa — Carrageen — Cortex Cinnammoni — Cortex Ulmi — Flos et Folium Malvae — Flos Tiliae — Flores Verbasci — Folium Farfarae — Gummi Arabicum — Hordeum vulgare — Radix, Folium et Flos Althaeae — Semen Cydoniae — Semen Foenugraeci — Semen Lini — Semen Psylli — Stipes Laminariae — Tragacantha — Tuber Salep.

Diese Drogen werden als wässrige Zubereitungen (Quellungssysteme = Schleime) verwendet.

Schleim ist ein nur durch die physikalischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften gestützter Zustandsbegriff = ein System hydrophiler Kolloide in maximaler, durch die Flüssigkeitsmenge, meist Wasser, möglichen Quellung. Er umfasst alle chemischen Stoffe, welche dieses Verhältnis zu Wasser haben. Schleim ist daher keine chemische Definition.

Die Eigenschaften des Schleimes als Mischesystem beruhen danach auf dem Verhalten der Gesamt-Kolloide. Man zählt diese Schleimstoffe zu den sog. Schutzstoffen (*Moller* ³³); ihre Schutzfunktion wird abgeleitet von der geringeren Wirkung von Substanzen aus Schleim gegenüber Wasser und der Haftfähigkeit von Schleimschichten auf Haut und Schleimhaut, welche eine Reizmilderung bewirkt.

Nach *Schmiedeberg* ³⁷: Die kolloiden Substanzen verlegen gleichsam den Weg für andere Stoffe, da sie selbst nicht durchtreten können. Daher wird Opium bei Darmkatarrhen zusammen mit schleimigen Abkochungen verabreicht, um die Resorption zu verzögern.

Trotzdem sind viele Eigenschaften der Schleime als Grundlage wirkungsmässigen Verhaltens noch wenig bekannt.

Bei andern fehlen genauere Untersuchungen mehr quantitativer Art.

II. Allgemeiner Teil

Uebersicht

Neben der ernährungsphysiologischen Bedeutung von Kraftfuttermitteln (Oelkuchen, Leinsamenkuchen) und der verschiedenartigen des Leinöls, hat seit alter Zeit die wässrige Zubereitung, der Flachsamenschleim, auch in der Tiermedizin Verwendung gefunden.

Semen Lini sind die reifen Samen von *Linum usitatissimum* L. (Typus): Leinsamen, Flachssamen (Glix im Oberengadin) — *liri*, *giglio rosso* (Tessin) — *semence* oder *graine de lin* — *flax*, *linseed* (engl.), bei *Dioskurides* *linokalamis*, *annon*, *linon*, *agrion*, bei den Römern: *linomyrum*, *linum agreste*

Möglicherweise von *Linum angustifolium* Huds. abstammend, bildet *L. usitatissimum* L. zwei Rassen:

1. *forma vulgare* Schübler und Martens (Schliess- oder Dreschlein) mit *forma macrospermum* Schill. (1000 Korn = 5,4—15,0 g) bzw. *microspermum* (3,4—5,3 g). Eigentliche Gespinstpflanze.

2. *var. erepitans* Schübler und Martens = eigentliche Samenpflanze (Spring- oder Kanglein).

Semen Lini werden bei längerer unsachgemässer Aufbewahrung leicht ranzig, dürfen deshalb nicht länger als ein Jahr vorrätig gehalten werden; gequetscht verderben sie noch rascher.

Sie werden zudem oft von *Halica*-arten und einigen Faltern, sowie Milben (*Glyciphagus domesticus* Geer.) besiedelt. Die Milben fressen hauptsächlich die schleimgebende Substanz.

Beschreibung der Droge

Nach *Tschirch*⁴⁸ sind die glänzend rot- oder hellbraunen Samen oval oder meist länglich eiförmig und stark flachgedrückt, 4—6,5 mm lang (europäische etwa 5 mm), 2,5—3 mm breit und 1—1,5 mm dick. Die grössten finden sich bei den indischen Sorten. Europäische wiegen 0,004—0,0054 g. Russischer Leinsamen wiegt bis 0,01, türkischer 0,009. Die Durchschnittssorte Europas wiegt 0,0047 g.

Die Leinsamen sind am unteren Ende abgerundet, am oberen durch eine Caruncula genabelt und unterhalb der stumpfen, etwas schiefen Spitze, dort, wo das als feiner Punkt sichtbare Hilum liegt, leicht eingedrückt. Die Schleimschicht in der Epidermis ist eingetrocknet, und deshalb erscheint die sonst glatte, glänzende, dünne und spröde Schale bei den white seeds Indiens gelb, bei den red seeds lichtbräunlich, beim Springlein heller. Mit der Lupe lassen sich feine Grübchen und flache Mulden erkennen, die von der Sklereidenschicht gebildet werden. Der schmalen Kante entlang verläuft die Raphe bis zu der äusserlich sichtbaren, am abgerundeten Ende liegenden Chalaza.

Im Sagittalschnitt treten die herzförmigen Kotyledonen als Hauptmasse des Kerns hervor und in der Spitze des Samens eine kurze, kegelige Radicula; spaltet man den Samen parallel den Schmalseiten, so erkennt man mit der Lupe zwischen Radicula und Kotyledonen die kleine Plumula. Wird der Samen in der Mitte quer durchgeschnitten, erkennt man die Kotyledonen nur von einem schmalen Endosperm umgeben.

Von aussen nach innen liegen unter der dünnen, aber kräftigen Cuticula der Schleimepidermis schwach gestreckte Zellen mit enorm verdickter, geschichteter verschleimter Aussenwand und meist nicht erkennbarem Lumen. Darunter folgen zwei bis drei Lagen tangential gestreckte Parenchymzellen, oft mit kleinen Interzellularen. In dieser Schicht liegt das zarte Raphenbündel mit Spiralgefässen. In der nächsten Schicht liegen radial gestreckte, getüpfelte, mässig bis kräftig verdickte, 8—15 Mikromillimeter breite Steinzellen. Da sie in der Längsachse sehr stark gestreckt sind, erscheinen sie als Fasern. Die nächste, tieferliegende Schicht ist die Nähr- oder Querschicht mit mehreren Lagen weitgehend kollabierter, kaum mehr erkennbarer, stark tangential gestreckter Zellen. In der fünften, in der Pigmentschicht, liegt eine Lage quadratischer, schwach dickwandiger, getüpfelter Zellen. Diese Schicht fehlt bei den indischen (gelben) Samen. An die Samenschalen schliessen unmittelbar die Endospermzellen an den Kanten zwei bis drei Lagen, auf den Flachseiten vier bis sieben Lagen polyedrischer, zu äusserst kleiner, immer grösserer derbwandiger Zellen mit Aleuronkörnern bildend. Umhüllt von der schwächtigen Endospermschicht liegen die Zellen

des Embryos, die dünnwandig, mit einem Oelplasma und grossen Aleuronkörnern erfüllt sind.

Stärke kommt selten vor. Sie bildet rundliche Körner in der Ringzellenschicht der Testa. Es fehlen Kristalle. Kristalloide finden sich in den Aleuronkörnern von Endosperm und Embryo vor. Die im trockenen Zustande spröde Schale lässt sich entfernen und es erscheint der grosse, grünlichgelbe Keimling mit dem geraden Stämmchen und seinen zwei fleischigen Kotyledonen, während das schmale und weisse oder blassgrünliche Endosperm dabei an der Samenschale haften bleibt.

Die Pressrückstände der Leinsamen (Leinkuchen = Placenta Seminis Lini) zeigen alle Elemente des Samens mehr oder weniger verkleinert.

Im Wasser umgibt sich der Same nach *Koran*²⁷ rasch mit einer hyalinen Schleimhülle, da die Schleimepidermis stets quellbar ist. Die oberflächliche Schichtung verschwindet sukzessiv und der Schleim löst sich, indem er die Kutcicula entlang den Zellgrenzen sprengt. Meist von der Ecke einer Zellwand ausgehend, entstehen feinere Risse und Spalten, durch die der Schleim entleert wird. Makroskopisch sind diese Risse und Spalten nicht sichtbar und die schleimliefernden Samen scheinen nur gequollen, aber unverletzt.

Chemie der Droge

Nach *König* (bei *Tschirch*⁴⁸) besteht der Leinsame aus: Wasser 8,96 %; Stickstoffsubstanz 22,7 %; Oel (Fett) 34,38 %; stickstoffreiche Extraktstoffe 22,86 %; Rohfaser 6,78 %; Asche 4,25 %, als Mittelzahlen in der lufttrockenen Substanz.

Nach *Kommentar zur Pharmakopoe*²⁶ enthalten die Leinsamen: Schleim 3—6 % (nur in der Epidermis der Samenschale); fettes Oel 25—40 %; Eiweiss ca. 18 %; Linamarin 1,5 % (Glykosid, das bei der Hydrolyse Blausäure, Azeton und Glukose liefert); Asche nach Karsten 3,7 %.

Nach *Weber* (bei *Fischer*¹²) findet man 6 % Schleim, der mit Salpetersäure Schleimsäure bildet und sich mit Jod und Schwefelsäure nicht bläut. Bei Hydrolyse liefert er Galactose und Glykose, Arabinose und Xylose. Er enthält 35 % fettes Oel, 25 % Proteinstoffe, ein amygdalinähnliches Glykosid, Linamarin = Phaseolunatin (Glykosid des Azetonzyanhydrins), das bei Hydrolyse Blausäure liefert und 8 % Asche. Die Asche sei nach anderer Feststellung reich an Kieselsäure und Mineralsalzen.

Nach *Schmidt-Treptow*³⁸ enthalten die Samen 0,9 % Lezithin, Enzyme, Glykosid, Linamarin und Zucker.

Nach *Gstirner*¹⁹ bestehen die Schleime zur Hauptsache aus kolloidal gelösten Kohlehydraten, die bei der Oxydation mit Salpetersäure Schleimsäure (Tetraoxydipinsäure) liefern.

Bemerkenswert ist der hohe N- und Fettgehalt: letzterer aus den Glyceriden der Leinöl-Palmitin-Stearin-Myristinsäure und wahrscheinlich noch mehrerer anderer Säuren.

Nach *Schmidt* (bei *Tschirch*⁴⁸) entspricht der Leinsamenschleim in der Zusammensetzung den andern Pflanzenschleimen.

Pharmakochemische Stellung

In den meisten Pharmakopoen finden sich keine Wertbestimmungen für Schleimdrogen. Unter den Kohlehydratdrogen gibt es (bei *Tschirch*⁴⁸) bei den Polysacchariddrogen acht verschiedene Gruppen. Die achte bilden die Polysaccharide vom Charakter der Membranine = Membranindrogen. Die sechste Untergruppe = Koryzo-Membranindrogen teilt *Tschirch* in Drogen mit Schleim aus der Interzellularsubstanz (Kryptogame Schleimdrogen (Carrageen — *Stipes Laminariae* — Agar-Agar) und in Drogen mit Schleimen der sekundären Membran. In diese zweite Untergruppe gehört *Semen Lini* — *Cydoniae* — *Psylli* (Schleim in der Epidermis); *Semen Foenugraeci* (Schleim im Endosperm); *Rad. et Fol. Althaeae* (Schleim in der ganzen Pflanze verteilt); *Tuber Salep* (Schleim in den Knollen); *Cort. Cinnammoni* (Schleim in der Rinde).

Geschichtlicher Ueberblick über die arzneiliche Anwendung

Pflanzenschleime, überhaupt Schleime, werden schon seit ältester Zeit in der Therapie und in der Prophylaxis angewandt. Besonders in der Volksmedizin stehen sie als reizmildernde und einhüllende Mittel bei Darm- und Brustkatarrhen, bei Vergiftungen mit ätzenden und scharfen Stoffen und als Kataplasmen bei entzündlichem Zustand der äusseren Haut in hohem Ansehen.

Nach *Tschirch*⁴⁸ wurde bei den Aegyptern der Leinsamen viel mit Honig zusammen als Arzneimittel benutzt. Bei den alten Indern gehörte der Leinsamen und die Leinsamensuppe zu den diätetischen Mitteln. Bei den Chinesen scheint der Lein keine grosse Rolle gespielt zu haben.

Bei *Hippokrates* steht der Lein bei den Schleimmitteln voran. *Theophrast* erwähnt als erster den Schleim, das Fett der Samen und die Anwendung als Hustenmittel.

Dioskurides empfiehlt die Leinsamen innerlich wie äusserlich als Hustenmittel, Anaphrodisiacum, Klystier- und Laxiermittel.

Auch *Plinius* gibt in seinem XIX. Buch Indikationen der Samen an. In den «Compositiones» des *Scribonius Largus* kommt der Leinsamen ebenfalls vor, er empfiehlt ihn bei trockenem Husten zur Beförderung der Expektionation.

Cosimo Marci Medici empfiehlt bei Kreuzlähme ein Pflaster mit Leinsamen im Rotwein gekocht, mit Pinien-saft, Terpentin etc., so warm, wie man es mit der Hand aufgetragen gerade noch erträgt. Nach zwölf Tagen Ruhe soll man mit einem glühenden Eisen drei Linien auf die Nierengegend legen (*Möckel*³²).

*Celsus*⁷ mischt Leinsamen mit süßem Wein bei Geschwüren im Hals, bei Rachenentzündung, braucht sie ferner bei Milzkrankheiten, bei Ruhr, in Form des Kataplasmas, auch als Wundheilmittel, und er gibt an, dass sie zerteilend, herausziehend und hyperämisierend wirken.

Im allgemeinen wird der Leinsamen im Mittelalter nicht sehr häufig angewendet, fehlt doch *Linum* im Regimen sanitatis, der *flos medicinae*, sowie im *Hortulus*.

Der Bischof *Theodorich von Cervia* verwendet Leinsamen bei Husten, als Haarwuchsmittel und gegen alle inneren Leiden (*Klützer*²¹, *Heinemeyer*²¹, *Dolz*⁸).

Auch im *Breviarium Karls des Grossen* wie bei der *Aebtissin Hildegard* wird der Leinsamen erwähnt.

*Lonicerus*³⁰ gibt in seinem Kräuterbuch von 1569 umfassend alle Indikationen für die Zeit des Mittelalters an, die Verwendung des Leinsamens als Diureticum, Kataplasma, Expectorans, Analgeticum und Wundheilmittel.

Bei *Ratzburg*³⁵ finden wir zusätzlich die innerliche Anwendung bei Vergiftungen, bei Entzündungen und Schmerzen der Harnwege, sowie bei Krämpfen.

*Candolle*⁶ bezeichnet den Leinsamen als halbschleimig, halbölzig, besänftigend, auflösend und erweichend.

Lepel gibt in *Schröters Schatzkästlein*⁴⁰ zusätzlich eine schweiss-treibende Kraft der Leinsamen bekannt.

Bei *Zörnig*⁵¹ findet der Leinsamen Verwendung in Gargarismen, Latwergen und Emulsionen.

Als Geschmackskorrigens besonders für scharfe und saure Stoffe, als reizmilderndes Mittel bei Intoxikationen der Magen- und Darm-schleimhäute und bei Katarrhen der oberen Respirationsorgane, zur Resorptionsverzögerung und zu Kataplasmen verwendet *Tappeiner*⁴⁶ die *Mucilaginosa*.

Nach Laien ist der Leinsamen ein spezifisches Mittel bei Diabetes, auch in Pfarrer Kneipp's Heilmittel ist der Leinsamen angegeben. (*Tschirch*⁴⁸.)

*Beckhold*³ schreibt den Kolloiden und Suspensionen hohe adsorp-tive Fähigkeit zu, die durch die enorme Oberflächenentwicklung be-

dingt ist. Bei Vergiftungen durch Säuren, Alkalien oder ätzende Salze pflegt man als wichtigste Gegenmittel Milch, Eiweiss, *Schleim* oder Fett und Oelemulsionen zu geben. Von der Quellung der hydrophilen Gele verspricht er sich eine gute Wirkung bei Verstopfungen.

*Uhlmann*⁴⁹ verwendet Schleime als Kataplasmen, innerlich zur Resorptionsverzögerung und für Arzneien als Geschmackskorrigens.

Nach *Kosch*²⁸ soll der Leinsamen auch bei Asthma und Heufieber, bei Nieren- und Blasenentzündung gut wirken.

*Fischer*¹² hält Leinsamen angezeigt bei Magen-Darmkatarrhen als Laxans, als Abkochung mit Zitronensaft bei Harngries, -sand, -stein besonders bei heftigen Schmerzen, ferner bei Gallenkoliken, ebenso bei solchen der Niere und Blase und bei krankhaftem Harndrang. In der Homöopathie braucht man die aus der frischen Pflanze gewonnene Essenz bei Asthma, Heufieber und Blasenkatarrh.

*Eichholtz*⁹ erwähnt das Beispiel von *Schmiedeberg*, wonach sich in der Himbeere auf die Gewichtseinheit Säure weniger Zucker als in der Johannisbeere befinde, sie enthält aber dreizehnmal soviel von jenen kolloidalen Bestandteilen als die letztere. Dadurch wird in der Himbeere die Säure gepuffert und sie wird zu einer süß schmeckenden Frucht. In der gleichen Weise werden in den Mund geführt lokal reizende Stoffe durch den Schleim des Speichels und der Schleimdrüsen unschädlich gemacht. Auch die Schleimdrüsen des übrigen Magen-Darmkanals, sowie diejenigen der Luftwege, erfüllen den gleichen Dienst.

*Moller*³³ erwähnt die Schleime indiziert bei Vergiftungen, wobei sie auf den toxischen Stoff verdünnend und anderseits auf die Schleimhäute eine gewisse Schutzwirkung ausüben sollen. Auch könne man die Schleimstoffe als Transportmittel für lokalreizende Stoffe bei oraler Einnahme oder als Zusatz zu Klysmen gebrauchen.

*Stather*⁴³ bedient sich des Leinsamens bei «wässeriger Milch» und als Kataplasma bei älteren Euterverhärtungen.

*Schmidt-Treptow*³⁸ hält Leinsamen bei Darmkatarrhen, Obstipatio, Proctitis, in der Geburtshilfe als Fruchtwasserersatz, zu Hufkataplasmen, als Diätetieum, Mucilagosum und Protectivum für angezeigt.

Zusammenfassend wurden Leinsamen schon für alle Arten von Krankheiten und Leiden verwendet. Als wichtigste kommen folgende Anwendungsformen in Frage:

1. *Kataplasma*: Seine feuchte Wärme wirkt hyperämisierend auf die Haut und die darunterliegenden Partien; mit der Hyperämie sind verbunden: Abtransport von Toxinen, die Phagozytose und eine bessere Ernährung der Gewebe, was den Prozess heilt oder Abszedierung bringt. Ausserdem lindert bestimmte Temperatur auch die Schmerzen. Die feuchte Wärme wirkt besser als die trockene.

2. *Laxans*: Eine abführende Wirkung wird erreicht, indem das Volumen des Schleimes sich durch weitere Wasseraufnahme vergrößert und so einen Druck auf die Darmwand ausübt und dadurch die Peristaltik anregt. Das durch starke Kräfte zurückgehaltene Wasser schützt den Darminhalt vor zu starker Eintrocknung und hält ihn zugleich transportfähig. Der Schleim übt auch eine Art innerer Gleitwirkung im Darminhalt aus und erleichtert somit den Durchfluss.

3. *Abdeckung von entzündeten Schleimhäuten*. Bei dieser Applikation wird vom Schleim gute Haftfähigkeit einer bestimmten Schichtdicke gefordert.

4. *Als Gleitmittel in der Geburtshilfe und für Instrumente*. Mit der entsprechenden Verdünnung und Herstellungsart lassen sich sehr verschieden visköse Schleime gewinnen, die als Fruchtwasserersatz u. U. sehr gute Dienste leisten können.

Herstellung der Schleime

Schleime sind Arzneizubereitungen, die durch Extraktion der erwähnten Drogen mit kaltem oder heissem Wasser hergestellt werden. Auch der kalte, wässrige Auszug von Samen *Lini* wird vom Deutschen Arzneibuch 6 als Decoctum bezeichnet und gleich wie das Decoctum *Althaeae* hergestellt. Die Droge wird mit kaltem Wasser übergossen und dreissig Minuten ohne Umrühren stehen gelassen. Der schleimige Auszug wird ohne Pressen vom Rückstand getrennt.

Nach *Gliesch*¹⁵ wird das Maximum der Schleimabsonderung erst mit dem zweiten bis dritten Auszug erreicht, jedoch kann durch Schütteln während einer Minute der Schleim auch schon mit dem ersten Auszug maximal ausgebeutet werden.

Ganslmayer^{14a} empfahl auf Grund seiner systematischen Untersuchungen über Schleimbereitung aus Leinsamen für die beste Ausbeutung, gemessen an der Viskosität, den ganzen Samen mit heissem (90 ° C.) destilliertem Wasser 1 + 10 zu übergiessen und 5 Minuten gut zu rühren oder zu schütteln, dann in bedecktem Gefäss 20 Min. stehen zu lassen und am Schluss wiederum 5 Min. zu rühren oder zu schütteln.

Die *Ph. Helv. IV.* schreibt statt des Decoctum *Lini* die Kolatur einer halbstündigen Mazeration vor. Nach *Gstirner*¹⁹ erreicht aber das 5 % Infusum eine höhere Viskosität als das 5 % Mazerat. Die Viskosität ist durchschnittlich um 25 % grösser, kann aber auch doppelt so hoch ausfallen.

Die *Ph. Helv. V.* führt eine rein wässrige Extraktion aus Samen *Lini* nicht als Artikel wie etwa *Mucilago Salep*, sondern sie gibt die Art der frischen Zubereitung des Leinsamenschleimes unter den all-

gemeinen Bestimmungen der Infuse (Aufgüsse) für schleimhaltige Drogen an (S. 508). Nähere Angaben sind in ihr im Gegensatz zum officinellen Gummi und Salep nicht enthalten.

Schleime sind allgemein wenig haltbar und deshalb möglichst frisch zu bereiten.

Die *Ph. Gall.* nimmt einen Teil Samen Lini und zehn Teile lauwarms Wasser, nach sechsstündigem Stehenlassen wird durchgeseiht. Die *Ph. Ross.* (nach *Hager*²⁰) fügt zu einem Teil Samen Lini dreisig Teile kochendes Wasser bei.

Die Qualität der Schleime ist abhängig von der Droge, von der Art der Herstellung (Ruhe der Mischung Samen + Wasser, Schütteln oder Rühren vor und nach Ruhe, Verlängerung der Schüttelzeit), von der Temperatur der Extraktion; durch heisse Infusion werden im allgemeinen visköser Auszüge erhalten als durch kalte Mazeration. Ferner hängt der Schleimgehalt von der Trocknung der Droge ab. Beim Erhitzen über 100 Grad werden die Schleimstoffe der Droge verändert und die Viskosität der Schleime herabgesetzt. Die Belichtung kann die Viskosität nicht unwesentlich beeinflussen. Durch Zusatz von 0,5 % Natriumkarbonat wird die Viskosität der Schleime herabgesetzt, teils bleibt sie unverändert. Mit dem Altern des Schleimes kann die Viskosität u. U. bedeutend abnehmen.

Für nicht stark wirkende Drogen gibt die *Ph. Helv. V.* die Regel: 10 Teile Droge auf 100 Teile Aufguss. Die ganzen Samen werden mit wenig kaltem Wasser auf einem Sieb rasch abgespült.

Neuere Ergebnisse experimentell-pharmakologischer Arbeiten

Erst v. *Tappeiner*¹⁴ und seine Schüler begründen experimentell die Pharmakologie der Mucilaginosä.

*Farnsteiner*¹⁰ fand bei seinen Versuchen an Hunden mit Thiry-Vellaschen Fisteln, dass bei Zusatz von 2 % Stärke in Kleisterform die Resorption im Dünndarm auf 21—25 % herabgesetzt wird. Allerdings bewirkten diese Stoffe auch eine stärkere Erschlaffung der Darmmuskulatur.

Nach *Liebert*²⁹ kann die resorptionshemmende Wirkung u. U. verwischt werden durch die starke örtliche Reizwirkung des Chloralhydrates.

Er bestätigt praktisch mit Narkoseversuchen am Hund das, was *Brandl* und *Farnsteiner* genauer auf andere Art und Weise bestimmt haben.

*Fränkel*¹³ beobachtete im Selbstexperiment bei Anwesenheit von Schleim eine gesteigerte Wasserretention im Verdauungstraktus. Bei peroraler Verabreichung von Wasser wurde die tägliche Harnmenge bestimmt, dabei konnte man indirekt Schlüsse in bezug auf die Resorption ziehen. Die in den ersten fünf Stunden nach der Aufnahme

schleimiger Lösungen ausgeschiedene Wassermenge war auf die Hälfte bis zwei Drittel herabgesetzt.

*Rott*³⁶ fand in seinen Versuchen, wobei er schleimige Lösungen im Magen verweilen liess, ein längeres Bestehen nur bei grossen Konzentrationen.

*Sklarek*⁴¹ brachte den experimentellen Beweis für die Anwendung der Schleimstoffe bei Entzündungen der spezifischen Schleimhäute. Er brachte Konjunktival- und Darmschleimhaut mit wässerigen und schleimigen Senfölsuspensionen zur Entzündung. In allen Versuchen war die hervorgerufene Reaktion, mit Schleimstoffen kombiniert, geringer. Bei richtiger Dosierung kann nach seiner Auffassung die Entzündung sogar gänzlich unterdrückt werden. Er erwähnt, die Anwendung von Schleimen sei eine Nachahmung für die vom Organismus selbst getroffenen Schutzmassnahmen.

Von *Katz*²³ wurde die reizmildernde Wirkung der Pflanzenschleimkolloide bei chemischer Reizung von motorischen und sensiblen Frochnerven nachgewiesen. Er schnitt sich Wunden in seinen Arm, fügte Salze, Säuren, ätherische Oele mit und ohne Schleimstoffe dazu. Die Mucilaginoso milderten die Schmerzen ganz erheblich.

*v. Tappeiner*⁴⁴ sucht eine Erklärung für das Verhalten der Schleimstoffe in der physikalischen Konstitution ihrer Lösungen. Der Zusammenhang der Moleküle und Molekülgruppen untereinander sei derart, dass andere, gleichzeitig mit ihnen gelöste Arzneistoffe gewissermassen umfassen werden. Jedoch werden die einzelnen Moleküle und Ionen der darin in wirklicher Lösung befindlichen Körper nicht gehemmt, Diffusion, elektrische Leitung, chemische Reaktion und Wasserverdunstung gehen nach seiner Ansicht in schleimigen Flüssigkeiten nur mit wenig veränderten Geschwindigkeiten vor sich. Er umschreibt die Anwendungsgebiete der Schleimstoffe wie folgt:

1. Als Geschmackskorrigentia für scharfe, namentlich saure Stoffe.
2. Als reizmilderndes Mittel bei katarrhalischen und toxischen Entzündungen der Mund- und Darmschleimhäute, sowie bei Katarrhen der Respirationsorgane.
3. Als resorptionsverzögerndes Mittel.
4. Zu Kataplasmen.

In jüngeren Arbeiten bewies *Graf*¹⁶, dass pflanzliche Schleimstoffe die anästhesisierende Wirkung von Novokain und Kokain am Kaninchenauge abschwächen, während isovisköse tierische Schleimstoffe diese Wirkung verstärken. Ähnliche Ergebnisse erhielten auch *Graf* und *Krumholz*¹⁷ mit Tutokain und *Graf* und *Munter*¹⁸ mit Pilocarpin.

*Schöne*³⁹ gliedert die Wirkung der Mucilaginosa gegenüber Salzsäure in drei Phasen: 1. Ein Teil der Salzsäure, ca. 10 %, werden chemisch gebunden. 2. Ein zweiter Teil, ca. 40 %, wird wie die Säure im Magensaft «locker» gebunden, diese 40 % sind mit Titration gegen Alkali mit Kongorot als Indikator nachweisbar, nicht aber mit Phenolphthalein. 3. Die restlichen 30—45 % sind adsorptiv gebunden durch Oberflächenwirkung der kolloiden Teilchen der Mucilaginosa.

*Baselgia*² konnte mit der Methode der osmotischen Kompensation nach *Michaelis* und *Rona*³¹ keine Bindung von Glukosemolekeln im Hafereschleim durch Adsorption nachweisen. Nach seinen Untersuchungen beruht die Verminderung diffusibler Säureionen zu einem grossen Teil auf Pufferung.

Nach *Spöhl*⁴² beruht die Reduktion freier Säureionen im Althaeaschleim zu einem grossen Teil auf Pufferung. Die Hemmung der Diffusion von Chloralhydrat aus Althaeaschleim kann durch eine Herabsetzung der Diffusionsgeschwindigkeit im viskösen Schleim, oder durch eine Bindung der Chloralhydratmolekel chemischer bzw. physikalisch-chemischer Art, erklärt werden.

III. Experimenteller Teil

Bei unseren Versuchen mussten, entgegen den Zubereitungsarten in der Praxis, möglichst konstante Bedingungen gesucht werden:

1. Voraussetzung für vergleichende Untersuchungen in Abhängigkeit von den Eigenschaften der Droge ist homogen durchgemischtes, einheitliches Ausgangsmaterial für sämtliche Versuche, mindestens aber für eine Versuchsreihe.

2. Bei der Zubereitungsmethode musste das Wasserverhältnis (destilliertes Wasser oder Leitungswasser), Wassertemperatur, Einwirkungszeit des Wassers, innere Bewegung des Systems Droge-Wasser, das Trennungsverfahren und die Zeit berücksichtigt werden.

3. Wegen der Alterung der Schleime mussten alle Schleime stets frisch hergestellt werden.

a) Die Leinsamenprobe

Zu den Versuchen wurden 10 kg Leinsamen homogenisiert aus der Kantonsapothek bezogen, davon 5 kg als ganze Samen, der Rest grob gepulvert; sie wurden in verschlossenen Gläsern luftdicht in der Dunkelheit aufbewahrt.

b) Die chemische Analyse der Samen

ergab folgende Werte:

Wasser 5,05 %; Rohasche 2,91 %; Rohprotein 23,97 %; Rohfett 37,77 %; Rohfaser 7,18 %; N-freie Extraktstoffe 23,12 %.

PS. Die Analyse verdanke ich dem Institut für Haustierernährung der Eidgenössischen Technischen Hochschule (Direktor: Prof. Dr. E. Crasemann).

c) Zubereitungsart

Die Art der frischen Zubereitung des Schleimes aus Leinsamen wird in der *Ph. Helv. V.* unter den allgemeinen Bestimmungen der Infuse (Aufgüsse) für schleimhaltige Drogen angegeben (*Ph. Helv. V.*, S. 507/508). Nähere Angaben sind in ihr nicht enthalten.

1. Die Herstellung des Schleimes wurde vorgenommen nach Pharmakopoe. Ein Teil Leinsamen wurde mit kaltem, destilliertem Wasser (Zimmertemperatur) über einem Sieb abgespült, darauf wurden 10 Teile destilliertes Wasser beigelegt und das ganze bei Zimmertemperatur eine halbe Stunde lang stehen gelassen. Die Schleimausbeutung der so hergestellten Leinsamenschleime war so schlecht, dass wir nach *Gliesch*¹⁵ nach der Mazeration eine Minute lang schütteln mussten und auf diese Art mit dem ersten Auszug schon das Maximum der Schleimausbeutung erreichten. Dieses Gemisch wurde durch Gaze und durch ein grossmaschiges Metallsieb filtriert. Das zum vorgeschriebenen Gewicht des Aufgusses fehlende Gewicht wurde durch das Filtersystem (Durchschwemmen des Rückstandes) ergänzt.

2. Den praktischen Schleimherstellungsmethoden entsprechend, wurde das Gemisch im Erlenmeyerkolben (mit Steigrohr) über der Gasflamme im Wasserbad zum Sieden gebracht und 10 Minuten ziehen gelassen. Bei längerem Sieden verkleinerte sich die Filtrationsfähigkeit stark, so dass es kaum mehr möglich war, ohne Abpressen die entstandenen Schleime von den Samenteilen zu trennen. Mit destilliertem Wasser wurde unter Durchschwemmen des Rückstandes auf das erforderliche Gewicht ergänzt.

Die von uns gebrauchte Bezeichnung 10 % Leinsamenschleim bezieht sich auf das Verhältnis von 10,0 g Ausgangsdroge zu 100,0 cem destilliertem Wasser.

d) Physikalisch-chemische Eigenschaften des Leinsamenschleimes

1. Die Viskosität. Zur Messung der Viskosität wurde das Ostwaldsche Viskosimeter verwendet. Die Methode beruht auf der Messung des Strömungswiderstandes, welcher überwunden werden

muss, um ein bestimmtes Flüssigkeitsvolumen durch eine Kapillare zu treiben und stützt sich auf das Poiseuille'sche Gesetz, welches verlangt, dass innerhalb der erzielten Durchflussgeschwindigkeiten eine absolute Konstanz der relativen Werte des Strömungswiderstandes vorhanden ist, d. h. sich dieser und der treibende Druck proportional verhalten sollen.

Tabelle 1 gibt die Resultate:

Art der Leinsamen	Leinsamenschleim			
	10 0/0		5 0/0	
	Mazeration	Decoctum	Mazeration	Decoctum
ganz	3,57	6,56	2,15	2,8
gepulvert	5,07	hochviskös, ohne Ueber- druck nicht messbar	2,4	3,58

*Ostwald*³⁴ erwähnt, dass sich die Viskosität während der Messung bei emulsoiden Lösungen verändere. Er gibt als Ursache für diese Aenderung andauerndes Schütteln oder das mehrmalige Durchpressen durch eine Kapillare an. Bei jeder Messung wurde deshalb so lange gemessen, bis sich konstante Werte eingestellt hatten.

Die Tatsache, dass sich die Viskosität mit dem Alter des Schleimes verkleinert, erfordert bei allen Versuchen das Einhalten gleicher Versuchsbedingungen.

Die Messungen ergaben für den 10 0/0 Leinsamenschleim, ausgeführt bei 20° C., folgende Werte, wobei der Schleim in den Intervallen im Kühlschrank bei ca. 4° C. aufbewahrt wurde:

Alter des Schleimes				
Stunden	1/2	2	3	24
relative Viskosität	3,57	2,93	2,91	2,88

2. Die Oberflächenspannung nach Traube ergab bei 20° C.:

10prozentiger Leinsamenschleim 0,732—0,976

5prozentiger Leinsamenschleim 0,706—0,852

3. Das spezifische Gewicht lag zwischen 1,003 und 1,009 (15° C.).

4. Die Wasserstoffionenkonzentration (Chinhydronelektrode gegen eine sat. KCl-Elektrode) schwankte zwischen 5,60 und 6,40.

5. Der Quellungsfaktor. Der Quellungsfaktor wurde nach den Angaben der Ph. Helv. V., Supplementum Primum S. 96, bestimmt. Unter Quellungsfaktor versteht die Pharmakopoe die Anzahl cm^3 , die 1 g Droge nach dem Quellen in Wasser samt dem anhaftenden Schleim einnimmt.

Die Bestimmung erfolgt in einem Messzylinder mit Glasstopfen, der eine vom Boden an zählende, 25 cm^3 umfassende, mindestens in $0,2 \text{ cm}^3$ unterteilte und 100 bis 125 mm hohe Graduierung aufweist. Die vorgeschriebene Drogenmenge wird in diesem Zylinder mit 25 cm^3 Wasser von $15-20^\circ$ unter Schütteln gut gemischt. Die Mischung wird anfänglich während einer Stunde häufig, gründlich, jedoch nicht zu kräftig geschüttelt und dann während vier Stunden bei 15 bis 20° stehen gelassen. Alsdann wird das Volumen der Droge samt dem anhaftenden Schleim abgelesen. Falls die Bestimmung nicht mit einem g ausgeführt wurde, muss das abgelesene Volumen auf ein g umgerechnet werden.

Die Bestimmungen wurden mit verschiedenen Proben von 1,0 g ganzen Leinsamen oder geschroteten Leinsamen ausgeführt. Die Resultate von je 10 Proben stimmten mit nur ganz kleinen Abweichungen mit den von der Pharm. Helv. V. geforderten und genannten Minimalzahlen überein. Für ganze Leinsamen konnten wir den Quellungsfaktor 4 und für gepulverte Leinsamen den Quellungsfaktor 5 bestätigen. *Aellig*¹ fordert für gemahlene Leinsamen den Faktor 6, jedoch ergaben alle unsere Resultate Faktoren von $5 \pm 0,2$.

6. Die Trockensubstanz mehrerer 10 % Leinsamenschleime betrug:

	Leinsamen	
	ganz	gepulvert
Erhitzte Systeme	0,6 %	6,4 %
Mazerate	0,3 %	2,7 %

e) Physikalische Untersuchungen

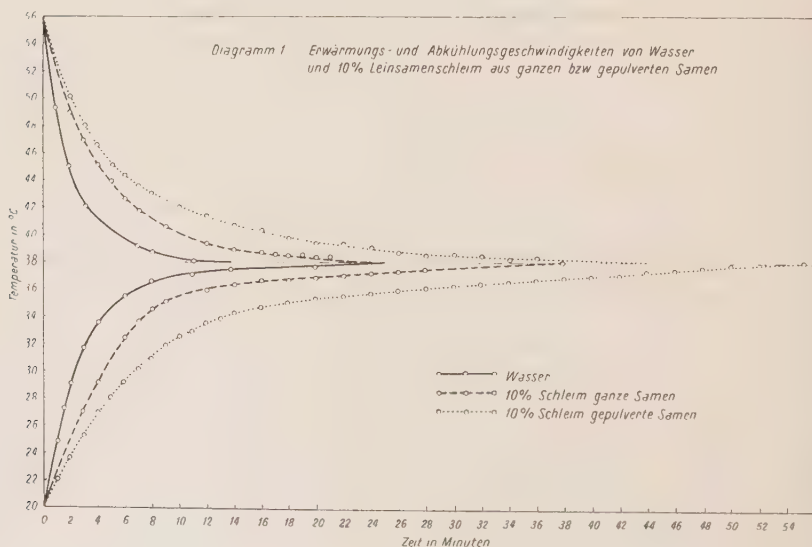
1. Versuche über die Wärmeabgabe und -aufnahme durch Leinsamenschleim

Zur Herstellung von Kataplasmen verwendet man nicht nur in der Volksmedizin, sondern auch in der Veterinärmedizin in verschiedenen Zubereitungen die Leinsamen, ganz oder gepulvert. Der Zweck des Breiumschlages kann nur physikalisch oder auch physikalisch-chemisch sein. Im ersten Fall verwendet man eine Droge, die sich auf der Haut indifferent verhält, im zweiten Fall wählt man eine Droge, die den Weichkörper bereits enthält, welcher den pharmakologischen Effekt bewirken soll. Vom Leinsamenbrei kann auf Grund seines thermischen Verhaltens eine Wirkung auf die Unterlage aus-

gehen. Ein Temperatenausgleich zwischen Gewebe und Brei kann in beiden Richtungen vor sich gehen. Bei positiver Temperaturdifferenz gibt das Schleimsystem mit seiner bestimmten Wärmekapazität Wärme an die Unterlage ab. Die Wirkung im Gewebe ist eine Hyperämie. Bei negativer Temperaturdifferenz nimmt das Schleimsystem Wärme aus der Unterlage auf. Die Wirkung ist kühlend und beruhigend. In beiden Fällen sind es Wärmeausgleichsvorgänge zwischen Schleimsystem und Gewebe, die den Anstoß für die heilende Reaktion im Sinne einer Aenderung des Blutdurchflusses im Gewebe geben. Nach Erreichung des Wärmeausgleiches kommen die eingeleiteten biologischen Reaktionen noch nicht zum Stillstand.

Methodik:

Bei den Versuchen wurde ein Rundkolben, in dessen Mitte ein Thermometer reichte, verwendet. Sein Fassungsvermögen als Kugel betrug 280 cm^3 , sein Radius $4,06 \text{ cm}$. Dieser Kolben wurde in den Vorversuchen mit Wasser, in den Hauptversuchen mit kaltem und warmem Leinsamenschleim gefüllt, in ein durch einen Thermostat reguliertes Wasserbad von 38° eingetaucht, das als Abkühlungs- oder Erwärmungsmedium diente. Die Temperatur lasen wir alle Minuten ab und stellten die Aenderungen der Temperatur graphisch dar.



Warburg⁵⁰ gibt drei Ursachen für die Abkühlung des Körpers an:

1. Die Wärmeleitung (Fließen der Wärme entsprechend der Temperaturdifferenz von Stellen höherer zu Stellen tieferer Temperatur).

2. Die Wärmefortführung (Fortpflanzung der Wärme durch Strömungen, welche sich infolge der Schwere bilden) und
3. Die Wärmestrahlung (Wärmestrahlen, die ein Körper aussendet bei einer bestimmten Temperatur).

Die Schleimkurven sind von gleichem Charakter wie die Wasserkurven. Den sigmoiden Kurvenverlauf wie beim Hafer- und Gerstenschleim haben wir nie gesehen. Beim Leinsamenschleim ist also im Vergleich mit Wasser keine so grosse Hemmung der Erwärmung und der Abkühlung vorhanden. Die thermische Wirkung dauert nicht so lange an wie beim Gerstenbrei oder beim Haferschleim. Allerdings besitzt der Leinsamenschleim doch die Fähigkeit, das Wasser zurückzuhalten und dies allein rechtfertigt die tierärztliche Anwendung des Leinsamenkataplasmas als feuchte Packung.

2. Pufferwirkung gegen Säuren

*Katz*²³ tauchte die Zehen eines Reflexfrosches in eine schwache Säurelösung; sogleich erfolgte Heraushebung des Beines mit der bekannten Wischabwehrbewegung. Fügte man der Säurelösung einen Schleimstoff bei, so erfolgte die Abwehrbewegung gar nicht mehr oder erheblich verspätet, womit die Reizabhaltung bewiesen war. Auch die Schmerzen, welche reizende Stoffe in einer Hautschnittwunde hervorriefen, oder die Entzündung, welche Senföl auf einer Schleimhaut erzeugte, waren unter diesen Umständen viel geringer.

Auf Grund dieser und anderer Versuche gab *Tappeiner*⁴⁴ folgende Erklärung für das Verhalten der Schleimstoffe: Die Mucilaginosa wirken reizabhaltend und resorptionshemmend, indem sie einen ganz bestimmten Zusammenhang ihrer Moleküle und Molekülgruppen (Micellen) untereinander derart aufweisen, dass andere reizende, scharfe oder leicht diffundierende Agentien von ihnen umfassen und gewissermassen eingehüllt werden und dadurch die Reize von den Nerven ferngehalten werden. Die Bewegung der einzelnen Moleküle und Ionen der darin in wirklicher Lösung befindlichen Körper wird aber nicht gehemmt, gehen doch Diffusion, elektrische Leitung, chemische Reaktion und Wasserverdunstung in solchen schleimigen Flüssigkeiten, selbst wenn sie zur Gallerte erstarrt sein sollten, mit fast der gleichen Geschwindigkeit wie in der einfach wässrigen Lösung vor sich. Dafür nimmt die innere Reibung bei Anwesenheit eines Mucilaginosums bedeutend zu und diese setzt der Bewegung grösserer Massen (ganzer Schichten) einen erheblichen Widerstand entgegen.

*Schöne*³⁹ führte das Verschwinden zu Mucilaginosa hinzugefügter Säureionen grösstenteils auf Erscheinungen der Adsorption zurück.

Allgemein betrachtet, kommen für die Bindung der verschiedenen Agentien an kolloidale Schleimstoffe folgende Möglichkeiten in Frage:

1. Elektrochemische Bindung von Ionen inkl. H- bzw. OH-Pufferung;
2. Chemische Bindung;
3. Adsorption.

*Baselgia*² und *Spöhl*⁴² liessen es als zweifelhaft erscheinen, ob Adsorption die Hauptursache dieser Säurebildung sei. Für Hafer- und Althaeaschleim hielten sie eine Pufferung der Säure durch molekular gelöste Substanzen (wohl hauptsächlich Aschebestandteile) mindestens für mitbestimmend.

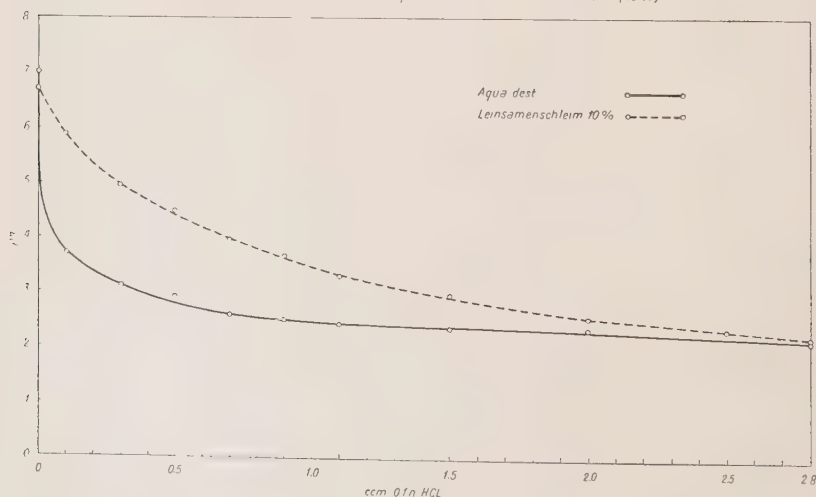
Diese Pufferung der Säuren in verschiedenen Schleimen sollte auch für den Leinsamenschleim nachgewiesen werden.

Eigene Versuche über das Verhalten von Säuren im Leinsamenschleim:

Zu je 10 cm³ 10prozentigem Leinsamenschleim wurde in einer ersten Versuchsreihe in zunehmender Menge 0,1 normale Salzsäure zugefügt und nach kräftigem Schütteln die aktuelle Wasserstoffionenkonzentration des Gemisches potentiometrisch mit der Kalomel-Chinhydrondelektrode gemessen.

Diagramm 2 gibt die Resultate wieder.

Diagramm 2. Elektrometrische Titrationskurven von Aqua dest und Leinsamenschleim (10%)



Aus den Diagrammen können wir entnehmen, dass mit zunehmendem Salzsäurezusatz der pH-Abstieg beim Schleim erheblich langsamer erfolgt als beim Wasser. Besonders deutlich sind die Unterschiede im Anfangsteil der Kurven. Wenn wir z. B. den pH-Wert von 10 cm³ destilliertem Wasser von 6,7 auf ca. 3,0 erniedrigen wollen, benötigen wir 0,4 cm³ 0,1 normale Salzsäure, wollen wir beim Schleim denselben Abfall erreichen, so benötigen wir ca. 1,5 cm³. Mit diesem Versuch konnten wir feststellen, dass der Leinsamenschleim, verglichen mit Wasser, ein ordentliches Säurebindungsvermögen besitzt.

Wir stellten uns nun die Frage, ob zwischen der Konzentration des Leinsamenschleimes und der Verminderung der Säureionen Beziehungen bestehen, und wir setzten zu je 10 cm³ 5prozentigen und 10prozentigen Leinsamenschleim in einer ansteigenden Reihe 0,01 n Salzsäure zu, um dann im Gemisch wiederum die pH-Zahl zu bestimmen.

Tabelle 2

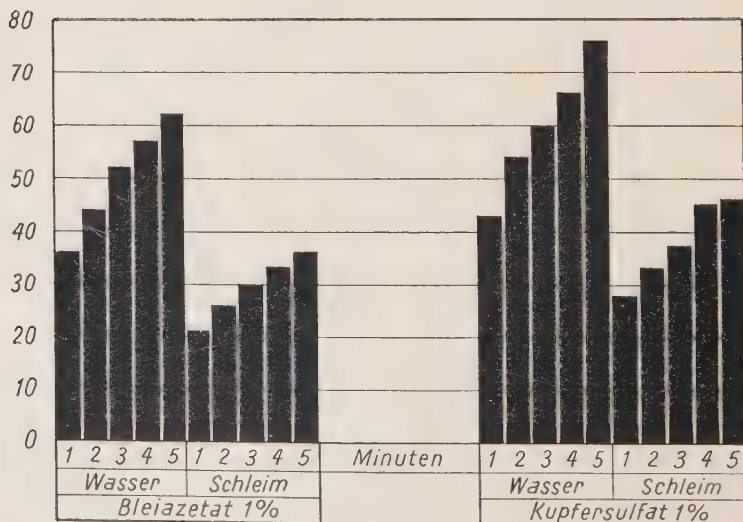
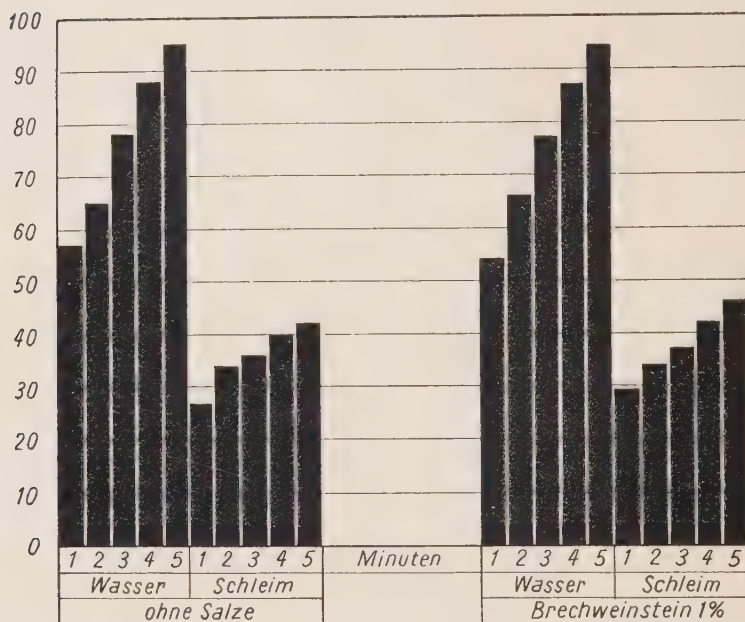
Konz. des Schleimes	HCl 0,01 n		
o/o	cm ³	in Wasser	in Schleim
10	1,0	3,72	5,52
	2,0	3,30	5,32
	3,0	3,19	5,15
	4,0	2,95	4,98
	5,0	2,80	4,85
5	1,0	3,72	4,91
	2,0	3,30	4,67
	3,0	3,19	4,28
	4,0	2,95	4,10
	5,0	2,80	3,85

Bei dieser Versuchsreihe sahen wir, dass zwischen der Konzentration des Schleimes und der Wasserstoffionenbildung eine Abhängigkeit besteht.

3. Diffusion und Dialyse

Die resorptionshemmende Wirkung der Schleime steht in engem Zusammenhang mit der Diffusion und der Dialyse. So hindern z. B. Stoffe, die selbst eine starke Quellungs-fähigkeit besitzen wie Agar-Agar, in hohem Grad die Wasserresorption. Langsam diffundierende Stoffe werden im allgemeinen auch langsam resorbiert. Metalle können in organisch kolloiden Systemen Flockungsreaktionen oder Fällungsreaktionen mit den echt gelösten Bestandteilen des Systemes

3. Graphische Darstellung über Diffusion und kapillären Aufstieg von Salzen.



hervorrufen. Lösliche Metallsalze werden erschöpft durch diese Reaktionen, falls die Zugabe im stöchiometrischen Verhältnis erfolgt. Beim Ueberschuss bleiben die Metallsalze diffusibel. Bei Vergiftungen ist das Verhalten von Metallsalzen gegenüber den organisch kolloiden Substanzen besonders wichtig. Vor allem will man diffusibel bleibende Metallsalzüberschüsse kennen und verhindern.

In unseren Versuchen verwendeten wir Plumbum aceticum purum Ph. H. V. (Bleiazetat), Cuprum sulfuricum purissimum Ph. H. V. (Kupfersulfat) und Stibio-Kalium tartaricum Ph. H. V. (Brechweinstein). Wir liessen wässrige Lösungen dieser Giftstoffe in gleiche Filtrierpapierstreifen eindringen. Dabei trat eine kapilläre Trennung des gelösten Stoffes vom Lösungsmittel ein. Falls sich mehrere Substanzen zugleich in Lösung befinden, können diese entsprechend ihrer Teilchengrösse voneinander getrennt werden. Bei farblosen Stoffen machte man die Diffusion oder den kapillären Aufstieg im Filtrierpapierstreifen durch Indikatoren oder mittels Fällungsreaktionen sichtbar. Wir wollten die Unterschiede beim Aufsteigen der Metallsalze aus der rein wässrigen Lösung und aus dem Schleim untersuchen.

Methodik:

Die drei zu untersuchenden Metallsalze wurden 1prozentig in Wasser und Schleim gelöst (1 Teil 10 % wässrige Lösung und 9 Teile Leinsamenschleim). In diese Flüssigkeiten, in 10er Schälchen nebeneinander gestellt, auf 20° erwärmt, wurden aus dem gleichen Filtrierpapier hergestellte, 1 cm breite Streifen gleichzeitig in der Weise eingetaucht, dass deren unterer Rand eben die Flüssigkeitsoberfläche berührte. In jeder Lösung wurden die Streifen, die an einem Stab horizontal genau in der gleichen Höhe im Abstand der Schälchen befestigt wurden, für die Zeit von 1, 2, 3, 4 und 5 Minuten belassen und dann sofort in eine H₂S gesättigte Atmosphäre gebracht, wo die im Filterpapierstreifen aufgestiegenen Metallionen als farbige Sulfide gefällt wurden. Nach der Fällung war die Steighöhe im Streifen sichtbar. Die gefärbten Zonen konnten gemessen werden.

Aus den in vier Versuchen erhaltenen Resultaten wurden die Mittelwerte errechnet und graphisch dargestellt.

Resultat:

Besonders bei längeren Eintauchzeiten bestand im Streifen eine teilweise Differenz zwischen der Höhe des Lösungsmittels und der gelösten Substanz. Die vom Wasser benetzte Strecke betrug bei den wässrigen Lösungen das 1,1 bis 1,4fache der Zone der Sulfidfällung. Bei den Mischungen der Schleime mit den Metallsalzen war diese Trennung nicht oder nur in ganz geringem Masse zu beobachten.

Die Schleime hemmen den kapillären Aufstieg. Der Leinsamenschleim hemmt jedoch nicht so stark, wie wir anhand der Resultate *Bollers* bei Gerstenschleim erwartet hatten.

Die Hemmung, welche der kapilläre Aufstieg und die Diffusion im Filtrierpapier erfuhren, führte *Boller* zurück auf:

1. Die physikalische (Adsorption) und chemische Bindung (Bildung unlöslicher Karbonate) der Metallionen im Schleim.
2. Die Bildung einer rein mechanischen Sperre infolge Eintrittes von Schleimbestandteilen in die Kapillarräume des Textilmaterials (Veränderung der Porengrösse).
3. Die gegenüber Wasser viel höhere Viskosität des Schleimes.
4. Kolloidosmotische Vorgänge in dem Sinne, dass durch die Hydrophilie des Schleimes das Wasser verhindert wird, allein in das Filtrierpapier auszutreten und darin hochzusteigen. Damit sollen auch die im kolloiden Medium allenfalls noch ungebundenen und freien Ionen keine Gelegenheit haben, sich mit ihrem Lösungsmittel Wasser zusammen von den übrigen Teilen des Schleimsystemes zu trennen und ungehindert in die Kapillarräume vorzudringen. Diese letzten Ergebnisse scheinen besonders mit *Tappeiner's* Theorie übereinzustimmen.

Selbst ionisierte Salze können in einem kolloiden System festgehalten werden. So können sie nicht in die rein wässrige Lösung übergehen und werden damit auch nicht in die unmittelbar resorbierbare Form übergehen.

Es scheint uns, dass auch der Leinsamenschleim eine Bindungsfähigkeit für die drei untersuchten Salze aufweist. Die gleichen Versuche wurden auch mit dem 5prozentigen Schleim durchgeführt mit der entsprechend schlechteren Hemmung des kapillären Aufstieges.

Eine weitere wesentliche Stütze für die Anwendung der Mucilaginosa als resorptionshemmende Arzneimittel bildete folgender weiterer Diffusionsversuch:

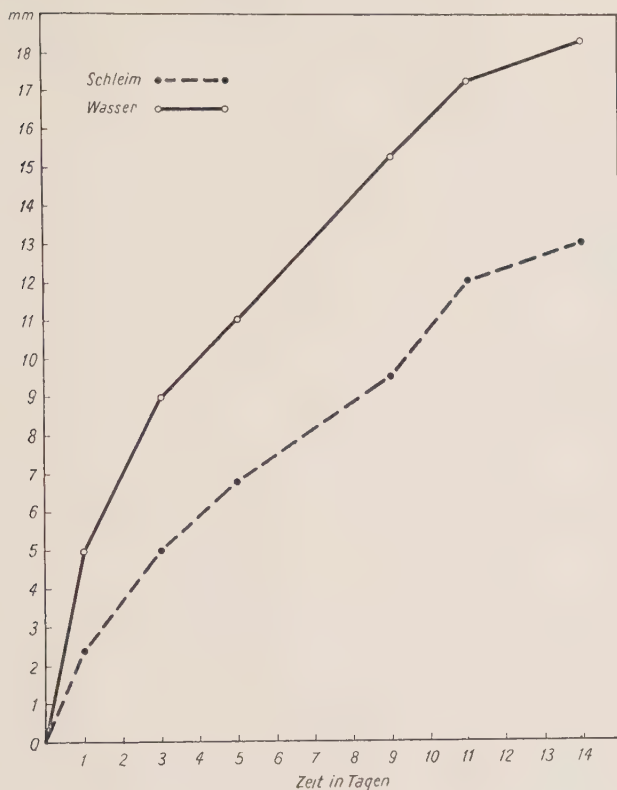
Salzsäure gegen Gallerte

In diesen Versuche wollten wir das Eindringen stark dissoziierter Säure in ein Gel aus schleimigem bzw. wässrigem Medium untersuchen.

Methode:

In acht graduierten 10 cm³ Glasröhrchen wurden je 5 cm³ eines 3prozentigen Natronlauge-Phenolphthalein-Gelatine-Gels mit gleichen Volumenmengen 0,1 normalem Salzsäure-Wassergemisch bzw. mit 0,1 normalem Salzsäure-Leinsamenschleimgemisch überschichtet. Am 1., 3., 5., 9., 11. und am 14. Tag wurde die Diffusion, erkennbar an der Entfärbung der purpurroten Gallerte, an den im Eisschrank bei ca. 4° aufbewahrten Röhrchen abgelesen. Das *Diagramm 4* gibt die Resultate wieder.

Diagramm 4 Diffusionsweg von Säureionen in Gallerte aus Schleim bzw. Wasser (Durchschnitt von 4 Röhrchen).



Aus diesen Zahlen ergab sich, dass die Säure, welche aus dem Schleim diffundierte, einen geringeren Bereich der Gelsäule in den pH-Wert brachte, worin das Phenolphthalein farblos wurde, als diejenige, welche aus dem Wasser diffundierte.

Dialysierversuche

Methodik:

Durch eine spezielle Dialysierfolie wurden je 25 cm³ wässrige bzw. schleimige Chloralhydratlösung verschiedener Konzentrationen gegen 100 cm³ destilliertes Wasser bei Zimmertemperatur dialysiert. Nach bestimmten Zeiten wurde nach Ph. H. V. auf durchgetretenes Chloralhydrat untersucht. Vorher wurden noch einige Leerversuche durchgeführt, wobei der Leinsamenschleim allein dialysiert und zum Dialysat hinzugefügten n-Natronlauge mit n-Salzsäure titriert wurde.

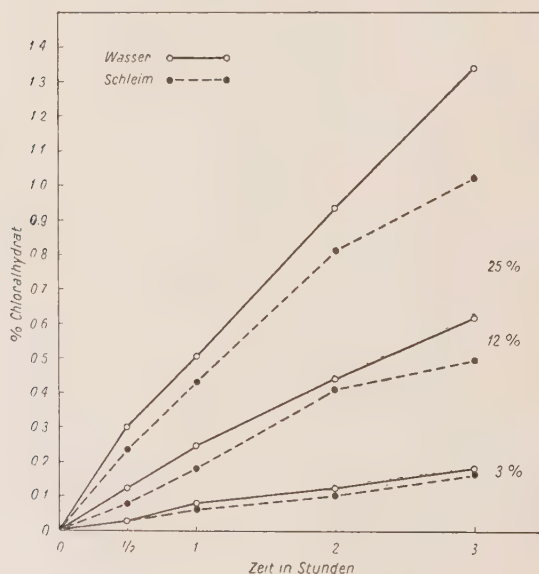
Die Resultate waren folgende:

Dial'dauer Min.	Dialysat cm ³	n NaOH cm ³	verbrauchte n H Cl cm ³	Differenz cm ³
30	10	1	0,975	0,025
60	10	1	0,970	0,030
120	10	1	0,960	0,040
180	10	1	0,940	0,060

Diese in den Leerversuchen ermittelten Werte wurden in den Hauptversuchen berücksichtigt, indem die überschüssige Salzsäure zu der in den Hauptversuchen zum Zurücktitrieren benötigten Salzsäure addiert wurde.

Die Resultate finden sich im *Diagramm 5* zusammengestellt.

Diagramm 5. Dialyse von Chloralum hydratum Ph.H.V. durch Cellophan aus Wasser und Leinsamenschleim (10%).



Bei der Addition der im Dialysat und Dialysand bestimmten Chloralhydratmengen wurde häufig die vor dem Versuchsbeginn zur Dialysierflüssigkeit hinzugefügte Chloralhydratmenge erreicht. Damit konnte die Genauigkeit dieser Methode nachgewiesen werden.

Der Leinsamenschleim hemmt auch in diesem Versuch die Diffusion des Chloralhydrates ziemlich stark.

*f) Biologische Testversuche zur Frage der Resorption
von Wirkstoffen aus Leinsamenschleim*

Für uns stellte sich vor allem die pharmakologische Frage, wie sich Giftstoffe im oder über leinsamenschleimigen und in wässerigen Medien gegenüber lebenden Schleimhautflächen verhalten. Sollten aktive Stoffe durch die Schleimschicht im resorptionsverzögernden Sinne gehemmt werden, hätten wir weitere Anhaltspunkte für die Indikation des Leinsamenschleimes.

Ein geeignetes Objekt für diese Versuche fand *Fühner*¹⁴. Er arbeitete mit dem eviszerierten, an den Kanten längsgeteilten Rücken-segment des Blutegels (*Hirudo medicinalis*). Dieses zeigte auf der einen Seite ähnliche Eigenschaften wie eine Schleimhaut und auf der andern kann man das Segment mit einer Wundfläche vergleichen. Pharmakologische Angriffspunkte bilden die motorischen Nervenenden und die Muskulatur. Die Einflüsse auf die Muskulatur lassen sich je Zeiteinheit graphisch festhalten. Dazu hat man beim Blutegel noch den Vorteil, dass man vom gleichen Tier ca. 3—4 gleichwertige Präparate zum Vergleich herbeiziehen kann.

Fühner fand für Nikotintartrat eine typische Reaktion in Form eines sofortigen Anstieges des Tonus, der durch Strychnin in bestimmter Konzentration, nicht aber durch Auswaschen mit Frosch-Ringer wieder rückgängig gemacht werden kann. Wir konnten in unseren Versuchen Wirkungseintritt und -stärke in wässriger und schleimiger Lösung zum Vergleich herbeiziehen. Für den Austritt von Wirkkörpern und molekular gelösten Stoffen aus kolloidalen Medien kommen die Gesetze der Diffusion zur Anwendung. Es bestätigt sich allgemein, dass Wirkstoffe aus kolloiden Medien unter besonderen Bedingungen an resorbierende Grenzflächen treten. Auch besteht die Möglichkeit, dass die Kolloide selbst durch ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften in eine bestimmte Beziehung zur Schleimhaut treten, die ganz besondere Wirkungen auf die Durchtrittsgeschwindigkeit besitzt. Bei heterotonischen Lösungen können die Grenzflächen der Schleimhäute auch Änderungen ihrer Permeabilität für Kristalloide erfahren.

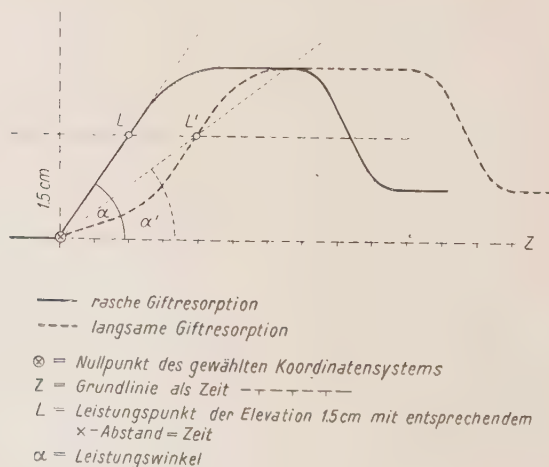
Zuerst musste noch abgeklärt werden, ob der Schleim allein eventuell resorptiv aktive Stoffe enthalte, die ihrerseits eine Wirkung auf das Blutegelsegment ausübten, wie z. B. die Blausäurekomponente.

Würde ein Kurvenbild entstehen, das der typischen Kurve des Nikotin-Strychnins ähnlich wäre, müsste eine Beziehung bestehen zwischen einer Schleimkomponente und der Nikotin-Strychnin-Wirkung.

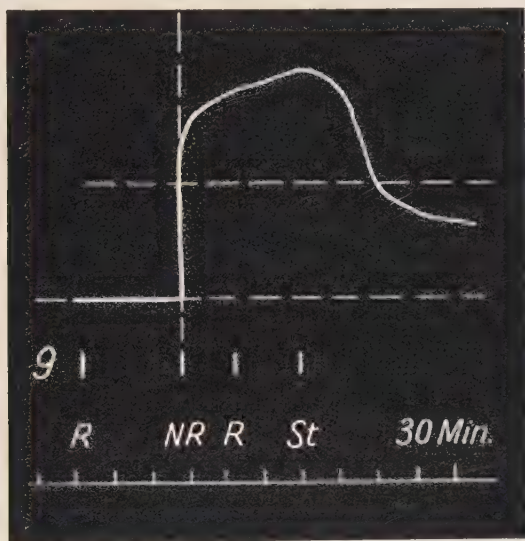
Die Kontraktion des Segmentes nach Zugabe von Nikotin lässt sich kymographisch darstellen. Eintritt und Grösse der Kontraktion lassen sich zeitlich abhängig als Mass von Resorption und Anreicherung

des Giftes an den nervösen und muskulären Angriffspunkten feststellen. Für die Zeit wählen wir die Abszisse und für die Kontraktion oder Dilatation die Ordinate. Bei der gleichen Zeiteinheit ergibt sich bei einer steilen, rasch ansteigenden Kurve eine schnelle und bei einer flachen Kurve eine langsame Resorption des Giftes. Der Anfangsteil der Kurve ist für die Art des Wirkungseintrittes typisch. Erfolgt die Resorption des Giftes rasch, so ist es nicht schwierig, den Eintritt anhand des Kurvenbildes zu erkennen, erfolgt dieser langsam oder sehr langsam, so ist es nicht einfach, den Beginn der Wirkung auf der Kurve festzulegen. Wir verfolgen daher die Kurven vom Moment der Giftapplikation bis zur Erreichung einer bestimmten Elevationshöhe (bestimmte Arbeitsleistung pro Zeiteinheit). Den Leistungspunkt wählen wir unseren Kurvenbildern entsprechend, indem wir im Moment der Giftapplikation eine Parallele zur y-Achse und eine zur x-Achse zogen, wobei in diesem neuen Koordinatensystem der Nullpunkt mit dem Applikationspunkt des Giftes zusammenfiel. Im Ordinatenabstand von + 1,5 cm zogen wir eine Parallele und massen den x-Abstand, der den Leistungspunkt des betreffenden Versuches ergab. Der x-Abstand entsprach der Zeit und variierte mit der Geschwindigkeit der Giftresorption. Die Verbindungslinie des Nullpunktes mit dem Leistungspunkt ergab einen Elevationswinkel α , der mit zunehmender Resorptionsgeschwindigkeit von Nikotin grösser wurde und der Abszisse des Leistungspunktes umgekehrt proportional war. Diesen Winkel nahmen wir als Anhaltspunkt für die Geschwindigkeit der Resorption des Teststoffes.

Schema der Beurteilung:



Die Blutegelpräparate wurden nach *Fühner*¹⁴ und *Ther*¹⁷ hergestellt. Noch bei einer Verdünnung des Nikotins von 1 : 200 000 trat am Blutegelpräparat eine rasche Kontraktion ein, die nur durch Strychnin 1 : 10 000 sich wieder lösen liess. Nahmen wir höhere Nikotinkonzentrationen, so erzeugten wir eine Strychninresistenz und bei niedrigeren eine entsprechend verlangsamte Reaktion. Die Angaben *Fühners* konnten bestätigt werden, nur dehnte sich die Muskulatur in unseren Versuchen selten bis zur Ausgangsstellung (Versuch 9). Bei allen Versuchen verwendeten wir Nikotin als Tartrat



(Siegfried) [N]-Leinsamenschleim [S], Strychnin als Nitrat [St] (Ph. H. V.) zu 1:10 000, je in Frosehringerlösung hergestellt.

Die frosehisotonische Lösung nach S. Ringer hatte folgende Zusammensetzung: Natriumbicarbonat 0,1; trockenes Kalziumchlorid 0,1; Kaliumchlorid 0,075; Natriumchlorid 6,0; destilliertes Wasser 1 Liter [R].

1. Versuche mit Leinsamenschleim

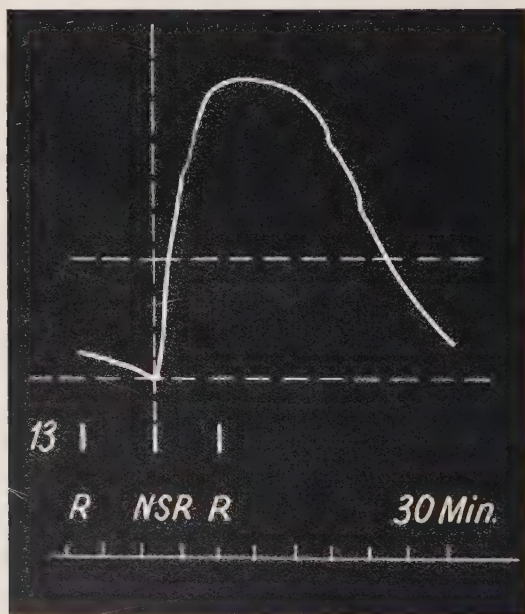
Beim gewöhnlichen Leinsamenschleim mit Leitungswasser oder destilliertem Wasser ergaben sich als Folge der Konzentrationen heterotonische Lösungen, die am Präparat Kontraktionen hervorriefen. Die Tonuserhöhung war von ganz anderem Charakter als diejenige beim Nikotin. Bei der Auswaschung des Präparates mit isotonischer Frosehringerlösung zeigte sich eine Dilatation des Muskelsegmentes bis fast in die Ausgangsstellung. Dies bewies uns, dass die Bindung der tonisierenden Schleimstoffe nur sehr flüchtig sein

oder die Heterotonie in den gewählten Einwirkungszeiten die Empfindlichkeit der Angriffspunkte nicht erheblich schädigen konnte. Die Auswaschbarkeit des Präparates konnte so zur Unterscheidung herangezogen werden, ob eine Kurve durch Leinsamenschleim oder bei ähnlichem Kurvenverlauf durch Nikotin hervorgerufen wurde.

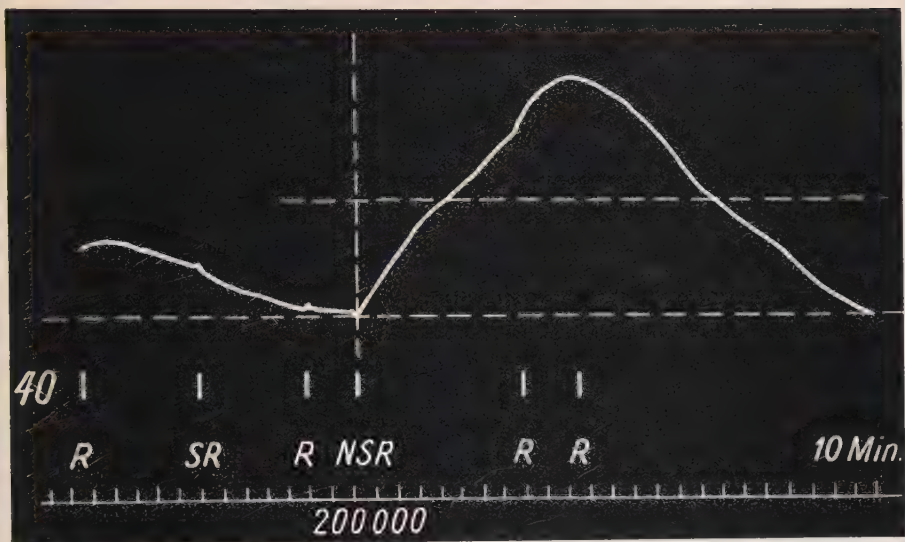
2. Versuche mit verschiedenen Nikotinkonzentrationen im Leinsamenschleim

a) *Der Leinsamenschleim als Verteilungsmedium für das Nikotinsalz*

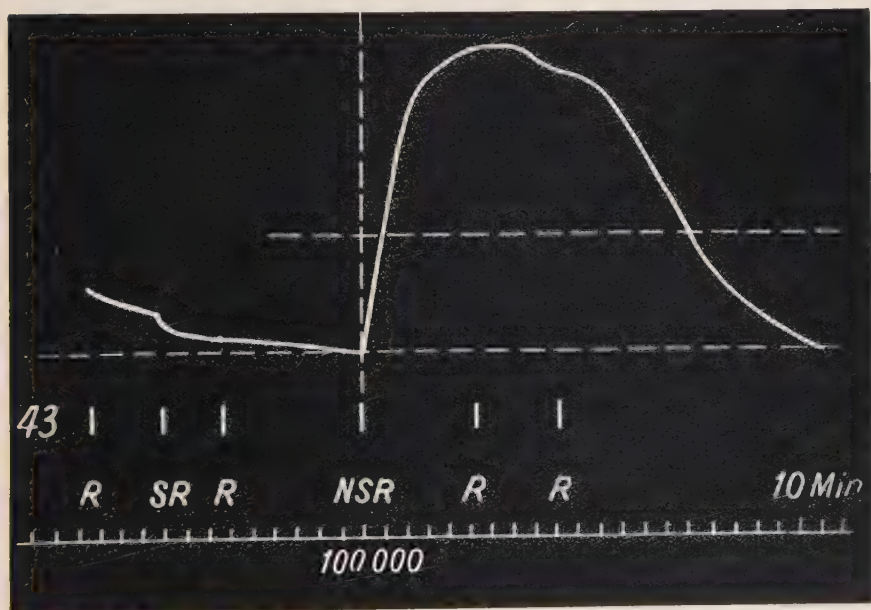
Wir konnten den Einfluss des Schleimsystemes auf die Nikotinwirkung in Form einer Abschwächung oder vollständigen Aufhebung beweisen, indem wir in einem Fall eine durch Frosehringerlösung auswaschbare Kontraktion, also eine alleinige Schleimwirkung, im andern Falle eine Kontraktion des Muskels erhielten, die nur durch die krampflösende Wirkung des Strychnins behoben werden konnte.

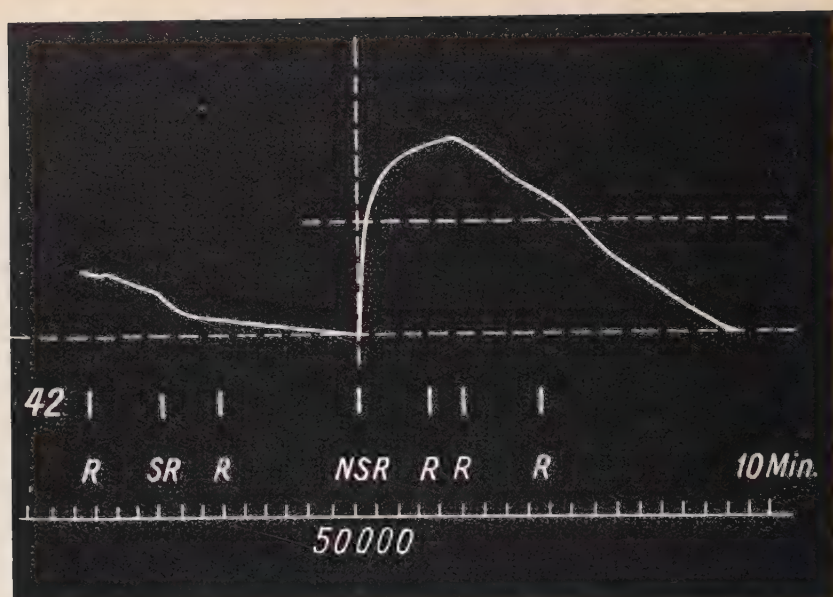


Anhand der Leistungswinkel konnten wir auch die Stärke der Nikotinwirkung vergleichen. Bei einer Nikotinkonzentration von 1:200 000 im Schleim zeigte sich eine Auswaschbarkeit des Präparates, was bewies, dass das Nikotin in dieser Konzentration an der Kurve nicht beteiligt war.



Wir führten die Versuche mit höheren Konzentrationen durch und kontrollierten die Auswaschbarkeit.



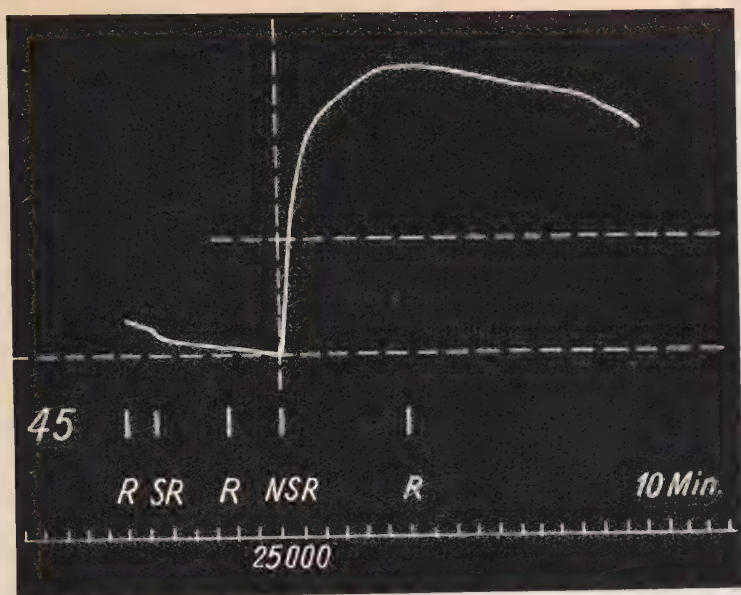


Bei höheren Konzentrationen musste die Froschringerlösung mehrere Male gewechselt werden, bis ein ersichtlicher Tonusfall eintrat. Die Präparate streckten sich nicht mehr so rasch wie bei den niedrigeren Konzentrationen und die Ausgangslagen wurden nicht mehr erreicht. Bei Nikotinkonzentrationen von 1:25 000 wurde die Grenze der Auswaschbarkeit überschritten. Von dieser Konzentration an waren auch die Leistungswinkel denjenigen im wässrigen Medium entsprechend.

*Prüfung der Auswaschbarkeit nach Einwirkung von Nikotin
auf das Blutegelpräparat*

Konz. Nicot. tartarie.	in Froschringerlösung	in Leinsamenschleim
1 : 200 000	—	+
1 : 100 000	—	+
1 : 50 000	—	±
1 : 25 000	—	—
+ auswaschbar		
— nicht auswaschbar		

Um eine gleiche oder fast gleiche Wirkung am Blutegelsegment zu erzeugen, müssen wir die Nikotinkonzentration im Schleim mindestens 8 mal höher wählen als in wässriger Lösung. Dies könnten wir als Beweis erachten, dass der Leinsamenschleim pharmakologisch eine erhebliche Menge Nikotin an der Wirkungsmöglichkeit hindert.



b) Der Leinsamenschleim als Schichte

In diesen Versuchen bildete der Schleim auf den Resorptionsflächen des Blutegels eine Schicht, die nach aussen an eine isotonische Nikotin-Froschringerlösung grenzte. Hier erfolgte rasch ein Austausch bis zum vollständigen Konzentrationsausgleich. Von aussen nach innen folgten nach der Testlösung eine Austauschzone (Testlösung-Schleimzone), die eigentliche Schleimzone und darunterliegend die Resorptionsfläche. Je inniger der Kontakt der Schleimschicht mit der Resorptionsfläche, je weniger erreicht hier die Giftkonzentration die Reizschwelldosis.

Die Versuche wurden in zwei Gruppen geteilt. In der einen wurde die gesetzte Schleimschicht mit Ringerlösung gespült, in der andern die Schleimlösung durch eine Nikotinringerlösung, möglichst unter Schonung des Präparates mit der Schichte, ersetzt.

Methode:

Das Blutegelpräparat wurde in einer reinen Leinsamenschleimlösung angesetzt. Hiernach wurde der Schleim in einen Fall mit Froschringer ausgetauscht, im andern Fall direkt Nikotinringerlösung über die Schleimschicht gebracht. In der ersten Gruppe folgte nachher Nikotinfroschringerlösung am Präparat, die durch Froschringer- und Strychninlösung ausgewechselt wurde. In der zweiten Gruppe wurde über die gesetzte, unveränderte Schleimschicht eine Nikotinringerlösung, die durch Ringerlösung und Strychninlösung ersetzt wurden, hinzugegeben.

In der ersten Gruppe der Versuche war die Wirkung der Reste der Schleimschicht gering. Die Leistungswinkel entsprachen fast durchwegs denjenigen der reinen wässrigen Lösung. In der zweiten Gruppe war eine deutliche Wirkungsverzögerung vorhanden; die Blutegelpräparate dehnten sich nur noch auf Zugabe von Strychnin, was als Beweis für die Nikotinwirkung zu erachten war.

Die Kontrolle, ob der verzögerte Wirkungseintritt auf einer Schädigung des Präparates durch den Leinsamenschleim beruhte, geschah, indem das Präparat mit Froschringer ausgewaschen wurde, bis makroskopisch kein Schleim mehr am Präparat haftete. Dabei verwendeten wir eine Aquariumluftpumpe, deren Luftstrom mit einem gezogenen Glasröhrchen verkleinert wurde. Anschliessend setzten wir den Ringer-Strychnintest an. Bei einer Konzentration des Nikotins von 1:200 000 im Leinsamenschleim als Verteilungsmedium wurde seine Wirkung völlig unterbunden, bei einer wässrigen, gleich konzentrierten Nikotinringerlösung über der Schleimschicht ergab sich nur eine Eintrittsverzögerung der Nikotinwirkung.

Die protektive Wirkung des Leinsamenschleimes kommt demnach weitgehend durch eine Verzögerung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit in der Ausgleichszone zustande. Eine vollkommene Schutzwirkung erhalten wir nur, wenn die Konzentration des Giftes pro Zeiteinheit auf die entsprechende Schleimhautfläche nicht zu gross ist und die Schleimkonzentration die Reize so niedrig zu halten vermag, dass die Reizschwellendosis nicht erreicht wird. Falls die Konzentration des Schleimes nicht genügend hoch ist, wird nur der Wirkungseintritt verzögert.

Anhand unserer Versuche lässt sich über die Wirkung des Leinsamenschleimes aussagen, dass seine Wirkung entweder in einer Verzögerung der Eintrittsgeschwindigkeit oder unter Umständen in einer vollständigen Aufhebung einer pharmakologischen Wirkung besteht. Diese Hemmung im kolloiden Medium kann durch Umhüllung der kristalloiden Elemente rein mechanisch, durch hohe Viskosität oder durch die Bildung einer protektiven Schicht bedingt sein. Weiter kann sie auch auf chemischer und physikalischer Bindung beruhen. Praktisch ist daraus zu folgern:

1. Leinsamenschleimige Wirkstofflösungen können eine bedeutend reduzierte oder verzögerte pharmakologische Wirkung haben.
2. Konzentrierter Leinsamenschleim (10 %) vermag in grossen Mengen, fraktioniert verabreicht, das Verhältnis Gift-Leinsamenschleim zu ungunsten des Giftes zu verschieben.

*

Die Hemmungsleistungen der Zubereitungen aus unserer Charge Leinsamen (Ph. H. V.) blieben hinter den Erwartungen zurück.

Wir können sie unter gewissen Voraussetzungen mit den Befunden von *Baselgia* und *Boller* vergleichen, die ebenfalls für alle Versuche je nur eine Lieferung von Hafer bzw. Gerste benützt haben und nach den gleichen Untersuchungsmethoden vorgegangen sind.

Bei solchen Vergleichen muss man berücksichtigen:

1. Selbst wenn man die gleiche Lieferung einer Schleimdroge benützt, sie nach den gleichen äusseren Bedingungen bearbeitet, so erhält man nie genau gleich zusammengesetzte Schleimzubereitungen: die Quellungsvorgänge sind von verschiedenen Umständen abhängig, unter denen der vorgängige Wassergehalt, das Eindringen des Wassers bei den verschiedenen Temperaturen, die Ausquellung als Austauschvorgang in das Wasser wohl wesentlich sind.

2. Dann ergibt sich bei der Trennung durch Kolieren je nach den Auspresskräften, der Porenweite des Koliertuches, der Zustand, dass die einzelnen ausgepressten Fraktionen verschieden sind, und was endlich als «Schleim» bezeichnet wird, die Mischung dieser Portionen darstellt.

Für die Praxis werden, insbesondere bei den im Haushalte sehr verschiedenen Herstellungsmethoden, sicher ganz verschiedene Schleime vorkommen; die Beurteilung heisst ja einfach: dünn oder zähe.

Die in der Praxis übliche Warmdarstellung bringt es mit sich, dass die Zubereitung auch ölhaltig wird. Der aus der Gesamtdroge so hergestellte Schleim ist also mehr eine Oel-Kolloid-Emulsion, wobei die gequollenen Kolloide, wie bei den Emulsiones verae, die Rolle des Emulgators spielen. Gegenüber Gerste und Hafer ist dies wohl ein Unterschied, da diese keine Oel-Schleimdrogen sind.

Für die Diffusion wasserlöslicher Körper, wie die untersuchten Salze Brechweinstein, Bleiazetat, Kupfersulfat aus dem Schleim scheint es doch, dass dieser abweichende Charakter beim Lein mitwirkt. An der resorbierenden Fläche wie am Segment als Testobjekt dürfte vor allem die Haftung der protektiv bezweckt angesetzten Schichte wichtig sein. Gegenüber Gerste ist sie beim Lein entschieden geringer. Damit erklären sich wohl auch die geringeren Hemmungseinflüsse auf die Resorption des Nikotins.

Wenn in der Praxis seit alter Zeit die Leinsamenabkochungen verwendet werden, sie auch noch heute üblich sind, so beruht dies wohl darauf, dass die Zubereitung als Ganzes auf der Schleimhaut eine genügend haftende Eigenschaft besitzt, auch wenn von Seiten des Emulsionstypus gegenüber einem ölfreien, nur aus hydrophilen Kolloiden bestehendem Schleim gewisse Hemmungen denkbar sind. Andererseits gibt es aber im Magendarm wirksame Substanzen, die zu den

Oeltröpfchen Lösungsaffinität haben, in die Emulsion aufgenommen werden können, andere wieder, die auf das sehr fein verteilte Oel verseifend wirken.

Berücksichtigt man noch, dass sicher noch andere Stoffe in den Leinzubereitungen möglich sind, so erhält man von der Gesamtwirkung der Leinsamenzubereitung vielleicht doch ein Bild, das nicht nur eine rein physikalische Wirkung hydrophiler Kolloide ist. Es ist sogar durchaus möglich, dass die Wirkung dieser Drogen überhaupt nicht ausschliesslich eine solche des aus ihnen zubereiteten Schleimes mit protektiver Ortswirkung darstellt, sondern dass sie viel komplizierter ist. Dafür würden die eingangs angeführten klinischen Indikationen sprechen, z. B. etwa die expektorierende Wirkung nach innerlicher Verabreichung.

IV. Zusammenfassung

Der in der Praxis viel verwendete Leinsamenschleim wurde einer physikalisch-chemischen und einer pharmakologischen Betrachtung unterzogen.

1. Die physikalischen Untersuchungen ergaben:

- a) Die Erwärmung und Abkühlung des Leinsamenschleimes ist verglichen mit Wasser rund um das anderthalb- bis dreifache verzögert. Der Kurvenverlauf entspricht der Wasserkurve.
- b) Im Leinsamenschleim tritt eine erhebliche Reduktion freier Säureionen ein. Die Ursache besteht sowohl in der Pufferung als auch in der Adsorption von Säureionen.
- c) Diffusion und kapillärer Aufstieg von Salzen im Filtrierpapier werden durch Leinsamenschleim deutlich gehemmt. Dialyserversuche mit Chloralhydrat beweisen, dass jenseits der Trennungselemente deutlich verminderte Mengen von Teststoffen als bei Wasser vorhanden sind.

2. Experimentell pharmakologische Untersuchungen am Blutegelpräparat nach *Fühner* zeigten:

- a) Nikotin im Schleim in der Konzentration von 1:200 000 ergab keine Nikotinwirkung. Um die gleiche Nikotinwirkung im Schleim wie in der wässrigen Lösung zu erreichen, war die achtfache Konzentration des Nikotins nötig.
- b) Die protektive Wirkung einer Leinsamenschicht über dem Blutegelpräparat bei der Applikation einer wässrigen isotonischen Nikotinlösung von der Konzentration 1:200 000 besteht in einer Verzögerung des Wirkungseintrittes.

*

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. H. Graf für die Ueberlassung des Themas und für seine Anteilnahme an der Arbeit bestens zu danken.

Herrn Prof. Dr. F. Almasy danke ich für die Beratung beim physikalisch-chemischen Teil der Arbeit.

Literaturverzeichnis

- ¹ *Aellig, R.* Etudes sur le dosage pharmaceutique de quelques drogues à mucilages. Zürich 1952 ETH Diss.
- ² *Baselgia, A.* Beitrag zu einer pharmakologischen Betrachtung von *Avena sativa* L. (Saathafer). Zürich 1948 Diss.
- ³ *Beckhold, H.* Die Kolloide in Biologie und Medizin. Dresden und Leipzig 1919, Theodor Steinkopff.
- ⁴ *Boller, H.* Beitrag zu einer pharmakologischen Betrachtung von *Hordeum vulgare* L., einer kultivierten Wintergerste. Zürich 1950 Diss.
- ⁵ *Brandl, J.* Ueber Resorption und Sekretion im Magen und deren Beeinflussung durch Arzneimittel. Z'schr. f. Biologie Bd. 29, S. 277, 1892.
- ⁶ *Candolle, Aug. Pyr. de.* Versuch über die Arzneikräfte der Pflanzen. Aarau 1818.
- ⁷ *Celsus Aulus Cornelius.* Ueber die Arzneiwissenschaft in 8 Büchern. Braunschweig 1906, 2. Aufl. Uebersetzer E. Scheller.
- ⁸ *Dolz, Erich.* Die Pferdheilkunde des Bischofs Theodorich von Cervia. Berlin 1937. Abh. I. Diss.
- ⁹ *Eichholtz, Fritz.* Lehrbuch der Pharmakologie. Berlin 1944, Springer.
- ¹⁰ *Farnsteiner, Ernst.* Ueber Resorption von Pepton im Dünndarm und deren Beeinflussung durch Medikamente. Z'schr. f. Biologie Bd. 33, S. 475, 1896.
- ¹¹ *Flamm-, Kroeber-, Seel.* Die Heilkraft der Pflanzen. Stuttgart 1914, 6. Aufl. Hippokrates-Verlag, Marquardt & Cie.
- ¹² *Fischer, Eugen.* Unsere Heilpflanzen in neuer Wertung und Geltung. Zürich 1941. Albert Müller.
- ¹³ *Fraenkel, Ernst.* Versuche über die Verhinderung der Wasserresorption durch Mucilaginoso. München 1898. Diss.
- ¹⁴ *Fühner, H.* Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Berlin und Wien 1911. Urban & Schwarzenberg.
- ^{14a} *Ganslmayer, R.* Systematische Untersuchungen über Schleimbereitung aus Leinsamen mit Berücksichtigung des veterinärmedizinisch-praktischen Zweckes. Veterinarskog Arhiva Bd. 1, 1931, Original serbisch mit deutscher Zusammenfassung.
- ¹⁵ *Gliesch, R.* Physikalisch-chemische Untersuchungen über Decoctum Althaeae und Decoctum Seminis Lini zur Frage der maximalen Ausbeute nach den Vorschriften des D. A. B. 6. Berlin 1931. Diss.
- ¹⁶ *Graf, Hans.* Ueber den Einfluss verschieden visköser Mucilaginoso auf die korneale Novokain- und Kokainanästhesie. Schw. Med. W'schr. 1924, Nr. 22, Sep.
- ¹⁷ *Graf, Hans und B. Krumholz.* Ueber den Einfluss verschiedener Mucilaginoso auf die korneale Anästhesie, besonders des Tutokains. Schw. Arch. f. Tierheilk. 1926, Bd. 68, Heft. 10.
- ¹⁸ *Graf, Hans und S. Munter.* Ueber den Einfluss extracornealer Kolloide auf die Miosis des instillierten Pilocarpins. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. 1927, Bd. 56, S. 248.

- 19 *Gstirner, F.* Einführung in die Arzneizubereitung. Stuttgart 1949. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft.
- 20 *Hager's* Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Berlin 1919, Jul. Springer, Bd. 2, S. 87.
- 21 *Heinemeyer, Wilhelm.* Die Pferdeheilkunde des Bischofs Theodorich von Cervia. Berlin 1936. Abh. III. Diss.
- 22 *Hintze, K.* Geographie und Geschichte der Ernährung. Leipzig 1934. Georg Thieme.
- 23 *Katz, Leopold.* Ueber die Wirkung der Mucilaginoso auf motorische und sensible Nerven. München 1895. Diss.
- 24 *Klütz, Günter.* Die Pferdeheilkunde des Bischofs Theodorich von Cervia. Berlin 1936. Abh. II. Diss.
- 25 *Koch, Alois.* Encyklopädie der gesamten Tierheilkunde und Tierzucht. Wien und Leipzig 1889. Moritz Perles.
- 26 *Kommentar zur Pharmacopoe Helv. V.* Zürich 1947. Schweiz. Apothekerverein.
- 27 *Koran, Joh.* Pharmazeutische Post 1899. S. 221. Austritt des Schleimes aus den Leinsamen.
- 28 *Kosch, Alois.* Handbuch der deutschen Arzneipflanzen. Berlin 1939. Jul. Springer.
- 29 *Liebert Erich.* Ueber die Beeinflussung der Wirkung von Chloralhydrat durch Mucilaginoso. München 1898. Diss.
- 30 *Lonicerus Adamus.* Kräuterbuch. Frankfurt a. M. 1569.
- 31 *Michaelis, L. und P. Rona.* Biochem. Z'schr. 14, S. 476, 1908.
- 32 *Möckel, Karl-Heinz.* Die Pferdeheilkunde des Cosimo Marci Medici. Berlin 1938. Diss.
- 33 *Moller, Knud C.* Pharmakologie. Basel. Benno Schwabe & Cie.
- 34 *Ostwald, Wo.* Grundriss der Kolloidchemie. Dresden und Leipzig. Theodor Steinkopff. 5. Aufl. 1919.
- 35 *Ratzburg, Christian.* Handbuch der Zoopharmakologie für Tierärzte. Berlin 1803. G. C. Nauck, 2. Teil.
- 36 *Rott, Otto.* Versuch über die Zeit, welche schleimige Lösungen im Magen verweilen. München 1900. Diss.
- 37 *Schmiedeberg, O.* Grundriss der Pharmakologie. Leipzig 1906. F. C. W. Vogel. 5. Aufl.
- 38 *Schmidt-Treptow, W. A.* Pharmakologisches Handbuch der tierärztlichen Praxis. Konstanz 1952. Terra Verl.
- 39 *Schöne, Gerhard.* Zur Wirkung der Mucilaginoso. Halle-Wittenberg 1928. Diss. Leipzig. F. C. W. Vogel.
- 40 *Schröter's* Schatzkästlein der Pflanzenheilkunde. Basel 1911. Fritz Schröter.
- 41 *Sklarek, Bruno.* Experimentelle Untersuchungen über die reizmildernde Wirkung der Mucilaginoso bei Entzündung. München 1900. Diss.
- 42 *Spöhl, H.* Beiträge zur physikalischen Chemie und Pharmakologie von Radix Althaeae. Zürich 1950. Diss.

- 43 *Stather, G.* Tierarzneimittelrezepte. Stuttgart 1950. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft m. b. H.
- 44 *Tappeiner v., H.* Ueber die Wirkung der Mucilaginosa. Münchner Medizinische Wochenschrift 1899, S. 1230.
- 45 *Tappeiner v., H.* Ueber Resorption im Magen. Z'schr. f. Biol. 1880, Bd. 16, S. 497. München und Leipzig. R. Oldenbourg.
- 46 *Tappeiner v., H.* Lehrbuch der Arzneimittellehre. Leipzig 1910. F. C. W. Vogel.
- 47 *Ther, L.* Pharmakologische Methoden. Stuttgart 1949. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft m. b. H.
- 48 *Tschirch, A.* Handbuch der Pharmakognosie. Leipzig 1912. Chr. Herm. Tauchnitz. II. 314.
- 49 *Uhlmann, Friedrich.* Lehrbuch der Pharmakotherapie. Leipzig 1921. F. C. W. Vogel.
- 50 *Warburg, Emil.* Lehrbuch der Experimentalphysik. Dresden und Leipzig 1933. Theodor Steinkopff.
- 51 *Zörnig, H.* Arzneidrogen. Leipzig 1909, 1. Teil. Werner Klinkhardt Verl.

CURRICULUM VITAE

Am 7. August 1927 wurde ich in Zürich geboren. Hier besuchte ich die Primar- und Kantonsschule und schloss im Herbst 1946 mit der Maturitätsprüfung ab.

Im gleichen Jahr immatrikulierte ich mich als Studierender der Veterinärmedizin an der Universität Zürich. Im Frühjahr 1952 beendigte ich das Studium. Nach längerem Militärdienst und Stellvertretungen bei praktizierenden Tierärzten wandte ich mich der vorliegenden Arbeit zu.

